



**JOANA CRISTINA  
CASTRO OLIVEIRA**

**“*AIR POLLUTION AND HEALTH*: TRADUÇÃO E  
TERMINOLOGIA”**



Universidade de Aveiro Departamento de Línguas e Culturas  
Ano 2013

**JOANA CRISTINA  
CASTRO OLIVEIRA**

**“*AIR POLLUTION AND HEALTH*: TRADUÇÃO E  
TERMINOLOGIA”**

Projeto apresentado à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Tradução Especializada, realizada sob a orientação científica da Professora Doutora Maria Teresa Murcho Alegre, Professora Auxiliar do Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro

Dedico este trabalho aos meus pais, pelo apoio incondicional e por tudo o que fizeram por mim.

## **o júri**

presidente

**Prof. Doutora Maria Teresa Costa Gomes Roberto Cruz**  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Ana Isabel Couto Neto da Silva Miranda**  
Professora Catedrática da Universidade de Aveiro (arguente)

**Prof. Doutora Maria Teresa Murcho Alegre**  
Professora Auxiliar da Universidade de Aveiro (orientadora).

## **agradecimentos**

À Professora Doutora Maria Teresa Murcho Alegre por ter aceitado orientar este projeto. Os seus conselhos, comentários, conhecimentos e contributos foram muito importantes para a realização do mesmo.

À Universidade de Aveiro, especialmente ao Departamento de Línguas e Culturas e aos professores do curso de Tradução, por estes cinco anos de aprendizagem. Serão os conhecimentos aqui adquiridos que estarão na base do meu futuro profissional.

Aos meus pais por todo o apoio que me deram e por tudo o que fizeram para ser possível eu chegar aqui. Sem eles, o culminar desta etapa não seria possível.

Aos meus amigos pelos momentos de convívio e pela respetiva motivação para a realização deste projeto.

Ao meu companheiro pela paciência, insistência e determinação que teve comigo quando eu mais precisei.

**palavras-chave**

Tradução Especializada, Efeitos na saúde, Ambiente, Poluição atmosférica, Terminologia, Glossário.

**resumo**

No âmbito da Tradução Especializada, o presente projeto aborda os desafios de uma tradução técnica, tendo como texto de partida três capítulos de um livro científico relativo à poluição atmosférica e respetivos efeitos na saúde do ser humano.

Este projeto é constituído pela análise e caracterização do texto de partida, metodologia de tradução, problemas terminológicos e elaboração de um glossário terminológico.

**keywords**

Specialized Translation, Health Effects, Environment, Air Pollution, Terminology, Glossary.

**abstract**

This project approaches the challenges of a technical translation having as a source text three chapters from a scientific book about air pollution and health effects on human beings.

The project comprises the analysis and characterization of the source text, methodology of translation, terminology problems and elaboration of a terminological glossary.





## Índice

Índice de figuras e tabelas	2
Índice de Siglas / Acrónimos	3
1. Introdução	5
2. Enquadramento conceptual do trabalho	9
2.1 Escolha do tema	9
2.2 Recolha do material	11
2.3 Recursos utilizados na execução da tradução	12
3. Poluição do ar: causas e consequências na saúde	15
4. Análise e caracterização do texto de partida	17
4.1 Análise macroestrutural	18
4.2 Análise microestrutural	18
5. Metodologia de tradução	21
5.1 Pré-tradução	22
5.2 Tradução e ferramenta de tradução	24
5.3 Revisão	28
6. Dificuldades e soluções	29
7. Elaboração do glossário	35
8. Conclusão	37
9. Bibliografia/Webgrafia	39
10. Anexos	41

## **Figuras**

**Figura 1** – texto de partida pronto para ferramenta de tradução.

**Figura 2** - Página principal de um projeto do MemoQ.

**Figura 3** - Aspeto do *layout* de um documento em fase de tradução no MemoQ.

## **Tabelas**

**Tabela 1.** Campos do glossário elaborado.

**Tabela 2.** Exemplos de termos que levantaram as maiores dificuldades durante a tradução.

**Tabela 3.** Campos do glossário final.

## **Siglas e Acrónimos**

**ADN/ARN** – ácido desoxirribonucleico/ ácido ribonucleico

**AP** – ativador de proteína

**APHEA** – projeto “Poluição do ar e saúde, uma abordagem europeia”

**ATAMI** – *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction* (Reflexos e tónus autónomos pós enfarte do miocárdio).

**ATP** – Trifosfato de adenosina

**AVC** – acidente vascular cerebral

**bpm** – batimentos (cardíacos por minuto)

**CID** – Classificação internacional de doenças

**COMEAP** – *The Committee on the Medical Effects of Air Pollutants, UK Department of Health*, Comissão sobre os efeitos médicos dos poluentes do ar, departamento de saúde do Reino Unido

**CRP** – proteína C reativa

**DAE** – diâmetro aerodinâmico equivalente

**DMT** – dose máxima tolerada

**DPOC** – doença pulmonar obstrutiva crónica

**ECG** – eletrocardiograma

**ELISA** – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, teste imunoenzimático

**EM** – enfarte do miocárdio

**ERK** – quinases reguladas por sinais extracelulares

**FC** – frequência cardíaca

**HAP** – hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

**ICAM** – molécula de adesão intercelular

**IL** – interleucina

**ISSO** – organização internacional de normalização

**LBA** – lavagem broncoalveolar

**MAPK** – Proteína cinase ativada pelo mitogénio

**NF** – fator nuclear

**NIEHS** – instituto nacional das ciências do ambiente e da saúde dos E.U.A.

**ppb** – partes por bilião

**ppm** – partes por milhão

**RAR** – recetores de ação rápida

**RE** – retículo endoplasmático

**RMSD** – raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos RR

**ROS** – espécies reativas de oxigénio

**RR** – risco relativo

**SDNN** – desvio padrão do intervalo RR

**TNF- $\alpha$**  – fator de necrose tumoral

**TPA** – ativador do plasminogénio tecidual

**UICC** – união internacional contra o cancro

**VCAM** – molécula de adesão celular vascular

**VFC** – variabilidade da frequência cardíaca

## **1. Introdução**

Este trabalho consiste na realização de um projeto final de mestrado, um projeto de tradução, conducente à conclusão de mais uma etapa académica. A primeira etapa, a Licenciatura em Tradução, teve a duração de três anos; a segunda, o Mestrado em Tradução Especializada, teve a duração de dois anos e este projeto representa o culminar de dois ciclos de estudos de cinco anos no Departamento de Línguas e Culturas da Universidade de Aveiro.

O Mestrado em Tradução Especializada teve como objetivo a especialização numa área específica, neste caso, na área de Saúde e Ciências da Vida. Ao longo deste percurso, tive oportunidade não só de conhecer e trabalhar com novas ferramentas de tradução, como também de aprofundar e consolidar conhecimentos no âmbito da saúde e química aplicada à saúde, no sentido do aperfeiçoamento de competências técnicas nesta área de tradução. Deste modo, este projeto foi uma oportunidade de excelência para a aplicação prática dos conhecimentos e competências que fui adquirindo ao longo de todo o meu percurso académico. Tendo em consideração a área de especialização, impunha-se que o tema selecionado se relacionasse com as temáticas no âmbito das ciências da saúde.

Este projeto dividiu-se em três partes: a primeira parte corresponde à criação de uma base de dados e de um glossário terminológicos onde foram inseridos todos os termos relacionados com o texto de partida; a segunda parte consistiu no exercício de tradução do texto, de inglês para português, com a respetiva revisão final; e, por último, a terceira parte, que versou a elaboração do relatório final, onde realizei um exercício analítico de todo o trabalho realizado.

Considerando o alargado leque de textos que tive oportunidade de traduzir durante o meu percurso académico, bem como as diferentes tipologias textuais – textos científicos, folhetos informativos, textos jurídicos, bulas, legendagens – escolher uma área de interesse para a realização do projeto final não foi particularmente difícil. A maior dificuldade esteve relacionada com a busca de um texto cuja tradução para português se revestisse de pertinência e utilidade no âmbito da área científica de Saúde e Ciências da Vida. Impunha-se que o texto estivesse relacionado com esta área, que corresponde à área de especialização do mestrado. O Ambiente é uma área de conhecimento pela qual me interesse particularmente, por isso, na hora de escolher uma temática para o meu projeto final, decidi incorporá-la e relacioná-la com a área de Saúde e Ciências da Vida.

Constatei que a literatura disponível relacionada com estas áreas de conhecimento se encontra em inglês. Tendo em conta que as minhas línguas de trabalho são o inglês, o francês e o português (sendo esta última a minha língua materna), as minhas línguas de trabalho neste projeto são o inglês (texto de partida) e o português (língua de chegada).

Assim, este projeto consiste na tradução de três capítulos do livro *Air Pollution and Health* dos autores Jon Ayres, Robert Maynard e Roy Richards. Esta obra é o 3º volume da coleção *Air Pollution Reviews* que se debruça sobre a análise de aspetos-chave da poluição do ar, que são essenciais para o debate sobre a necessidade de reduzir a poluição do ar. Os autores desenvolvem questões específicas relacionadas com a poluição do ar, relacionando-a com os seus efeitos na saúde pública, tais como o impacto de doenças nasais nos pulmões, como são distribuídos os poluentes dentro do pulmão e as incertezas na definição da dose para o pulmão.

O principal objetivo do meu projeto é disponibilizar os conteúdos dos textos em língua portuguesa ao público-alvo. Estes versam fundamentalmente sobre os efeitos que a poluição do ar tem na saúde do ser humano, principalmente a nível do sistema respiratório. Isso será possível através da tradução de três capítulos do livro: 1 – *The role of the nose in health and disease*, 2 – *Cardiovascular effects of particles* e 6 – *Testing new particles*, e através da criação de uma base de dados com a terminologia dos mesmos.

O público-alvo deste texto é um público especializado, tendo em conta a terminologia e a linguagem técnica e científica utilizada pelos autores. Nesse sentido, temos como objetivo que o produto deste projeto ajude, no futuro, especialistas na área da saúde e na área do ambiente, principalmente no que diz respeito à poluição do ar, estudantes destas mesmas áreas e instituições governamentais.

No que diz respeito à estrutura do texto, esta é até bastante simples. O capítulo 1 começa com o título, seguido do nome do autor e, depois, os vários subcapítulos e respetivos corpos de texto. No meio do corpo do texto, aparecem também algumas imagens ilustrativas, que contêm as respetivas legendas. O capítulo 2 começa também com o título, seguido do nome dos autores, e depois, os vários subcapítulos e respetivos corpos de texto. Para além dos subcapítulos, existem ainda alguns subtítulos e respetivos corpos de texto. Também neste capítulo aparece uma imagem ilustrativa com a respetiva legenda. Para além da imagem, aparecem algumas tabelas com dados dos resultados de alguns estudos. Também estas contêm as respetivas legendas. O capítulo 3 também começa com o

título, seguido do nome dos autores e, depois, os vários subcapítulos e respectivos corpos de texto. Existem também subcapítulos e respectivos corpos de texto. Neste capítulo há também imagens ilustrativas com as respectivas legendas e, também, tabelas com dados importantes sobre as mais diversas partículas poluentes.

Ao longo da tradução, foi sempre tida em conta a importância da utilização da linguagem científica e da terminologia técnica e específica. No texto de chegada é possível observar essa mesma importância. Houve apenas pequenas alterações em algumas construções frásicas, uma vez que as estruturas frásicas da língua inglesa nem sempre são as mais adequadas na língua portuguesa.

Neste relatório, para além da apresentação do projeto, é também feita uma análise a todo este processo, desde a escolha do tema, a caracterização e análise do mesmo, passando pela metodologia e recursos utilizados nas diferentes etapas do projeto, dificuldades e soluções encontradas ao longo da execução do mesmo, e acabando na reflexão crítica do meu trabalho.

O material de apoio para a tradução dos textos de partida é constituído, principalmente, por teses de mestrado e de doutoramento, tanto na área das Ciências da Saúde como nas áreas de Ambiente e de Química e Bioquímica. É também constituído por relatórios de testes e estudos feitos a diversas partículas referentes no texto de partida. Fazem parte também alguns glossários e bases de dados especializados.

O texto de partida, o texto de chegada e o glossário estão apresentados em anexo.





## **2. Enquadramento conceptual do trabalho**

### **2.1 Escolha do tema**

Visto que a vertente deste Mestrado em Tradução Especializada é a Saúde e Ciências da Vida, o tema deste projeto deveria estar relacionado com essa mesma área. No 1º ano do mestrado, tive a oportunidade de fazer um “mini-projeto” relacionado com a área de Ambiente e, nessa mesma altura, pensei que esta seria uma boa escolha para uma ideia para o meu projeto final. Assim, quando chegou a altura de escolher o tema, pensei logo em Ambiente, uma vez que esta área se relaciona automaticamente com a especialização deste mestrado. Tendo em conta as áreas e visto que a maior parte da informação das mesmas está disponível em inglês, as línguas de trabalho do meu projeto seriam inglês e português.

O conselho da minha orientadora foi o de escolher ou algum projeto ou algum estudo relacionado com o meio ambiente e que envolvesse automaticamente a saúde. Assim, em primeiro lugar, efetuei uma pesquisa na internet à procura de projetos ou relatórios desse género. O meu sítio de eleição foi o da Organização Mundial da Saúde, pois este contém informações sobre várias atividades e projetos que se desenvolvem em todo o mundo. Como o resultado não foi o mais esperado, ou seja, não encontrei nenhum projeto que me cativasse, resolvi procurar um livro, que ainda não tivesse uma tradução em português. O lugar ideal para o encontrar seria na biblioteca da Universidade de Aveiro. Assim, iniciei uma pesquisa na área de ambiente, à procura do livro ideal para o meu projeto. Como o Ambiente e as Ciências da Saúde são áreas em constante evolução, a data de edição do livro não poderia ser muito antiga, uma vez que a informação e os dados do mesmo, poderiam já não se aplicar na atualidade. Após uma pesquisa intensa, encontrei o livro que pretendia: “Air Pollution and Health”.

“Air Pollution and Health” é o 3º volume da coleção “*Air Pollution Reviews*” que tem como objetivo analisar os aspetos-chave da poluição do ar que são essenciais para o debate sobre a necessidade de reduzir a poluição do ar.

Este volume é da autoria de Jon Ayres, Robert Maynard e Roy Richards, de 2006. Trata de questões específicas relacionadas com a poluição do ar e respetivos efeitos na saúde: o impacto de doenças nasais nos pulmões, como são distribuídos os poluentes dentro do pulmão e as incertezas na definição da dose para o pulmão.

Numa vertente toxicológica, este livro examina uma possível metodologia para

explorar como os compostos químicos e a sua toxicidade podem ser investigados e analisa os efeitos cárdio-tóxicos da poluição do ar. Compara também os efeitos das misturas dos poluentes com os poluentes individuais.

Numa vertente epidemiológica, este livro refere os problemas associados a fontes pontuais em oposição às fontes difusas da poluição do ar e considera ainda se os efeitos da poluição do ar podem ser adequadamente quantificados.

Este tema é bastante atual e cada vez mais importante tendo em conta o crescimento da poluição do ar que consequentemente traz mais problemas de saúde, nomeadamente a nível respiratório.

A escolha recaiu sobre este livro por motivos muito simples. Em primeiro lugar, um gosto especial pela área. A área de ambiente é algo que me fascina: as transformações que ocorrem diariamente no clima, o proveito que podemos tirar da vida que nos rodeia, o que podemos e devemos fazer para vivermos em harmonia com o meio ambiente, as influências que este tem na vida e no próprio ser humano. Em segundo lugar, a área da saúde. Uma vez que eu conheço os efeitos (positivos e negativos) que o meio ambiente pode ter na saúde humana, a junção deste dois temas, neste mesmo livro, tornou-o o livro ideal para o meu projeto final. Como ainda não existe nenhuma tradução do mesmo e, após reunião com a orientadora do projeto, ficou decidido que este seria o meu objeto de trabalho.

Tendo em conta o volume do mesmo e o tempo de duração de execução do projeto, optei por escolher apenas alguns capítulos do livro; aqueles que teriam a informação mais importante, a meu ver. Assim, optei por fazer a tradução dos capítulos 1, 2 e 6: “The Role of the Nose in Health and Disease”, “Cardiovascular Effects of Particles” e “Testing New Particles”, respetivamente.

O primeiro capítulo explica a importância do nariz no ser humano, tanto para a saúde como para a doença, isto é, esclarece a sua localização, a sua fisionomia, as características que o fazem tão importante, as suas diversas funções e respetiva importância no aparelho respiratório. Explica também os efeitos que a poluição do ar tem neste órgão, desde os nervos sensoriais às células epiteliais, entre outras características.

O segundo capítulo refere-se aos efeitos das partículas poluentes no sistema cardiovascular. Explica a relação que existe entre a mortalidade e a poluição do ar, a relação entre problemas cardiovasculares e a poluição do ar, os mecanismos de defesa do

organismo humano e as diferentes respostas às diferentes agressões dos poluentes do ar e, também refere algumas considerações para estudos futuros nesta vertente.

O sexto capítulo, e último por mim traduzido, descreve mais pormenorizadamente, as partículas poluentes que circulam no ar e que prejudicam a saúde do ser humano, nomeadamente, no que diz respeito às doenças pulmonares. Expõe as partículas responsáveis por doenças pulmonares, expõe as partículas responsáveis por algumas doenças e como atuam e, refere também, os diversos testes que são e continuam a ser feitos às partículas com o objetivo de descobrir mais sobre elas e sobre a sua influência na saúde humana, nomeadamente testes *in vitro* e testes em animais.

Por todas estas razões, achei que a tradução de capítulos deste livro seria pertinente não só para mim mas também para as pessoas que, no futuro, possam utilizar a minha tradução como ferramenta de trabalho. Para além de enriquecer as minhas competências como tradutora e de pôr em prática tudo o que aprendi ao longo da minha formação académica, esta tradução permitiu-me adquirir conhecimentos numa área que é do meu particular interesse, tendo em conta que o trabalho de um tradutor não é apenas traduzir, mas sim, investigar e pesquisar para que a informação traduzida seja a mais fidedigna possível. Além disto, posso ainda contribuir para a formação ou início de formação de pessoas na área do ambiente, uma vez que o resultado deste projeto poderá ser uma ferramenta de trabalho.

## **2.2 Recolha de material**

Com os capítulos do livro decididos, foi necessário fazer a investigação obrigatória antes de dar início ao processo de tradução. Esta investigação foi feita maioritariamente através da internet, tendo em conta a disponibilidade de informação existente na mesma. Assim, visto que este tema engloba várias áreas ao mesmo tempo, ou seja, não aborda um tema único, foi necessário fazer uma pesquisa não só a nível da área do ambiente e ciências da saúde, mas também a nível da área de química e bioquímica. Isto porque a maior parte dos compostos poluentes presentes no ar são químicos e/ou gases tóxicos, ou seja, são representados no texto pelos seus símbolos químicos e as reações no organismo humano, por vezes, são também representadas por fórmulas químicas, o que me obrigou a uma pesquisa para entender e perceber o que iria traduzir. A maior parte dos textos de apoio, quer na língua de partida quer na língua de chegada, são teses de mestrado e de

doutoramento. Encontrei também alguns relatórios de testes e estudos feitos a diversos poluentes referentes no meu texto de partida, e que se mostraram muito úteis, principalmente na construção do glossário. Para além dos textos paralelos, a consulta de glossários e bases de dados nestas áreas, tal como em sítios de especialização das mesmas, também se mostrou bastante útil na recolha de informação.

### **2.3 Recursos utilizados na execução da tradução**

Um tradutor não pode apenas ler o texto de partida e dar logo início à tradução. Antes dessa fase, existe ainda a fase da pré-tradução que é aquela em que se prepara o texto de partida para ser traduzido e preparam-se também todos os recursos possíveis – dicionários, glossários, gramáticas – para a execução da mesma. Assim, o texto foi preparado da seguinte forma:

1. Em primeiro lugar, procedi à digitalização dos capítulos que iria traduzir (tendo em conta que o livro é em formato papel, não poderia fazer a tradução do livro para o computador). Utilizando um *scanner*, fiz a digitalização de todas as páginas dos 3 capítulos, que deu um total de 65 páginas. O formato destes documentos foi .pdf.
2. Em segundo lugar, procedi à transformação dos documentos .pdf para documentos .txt, uma vez que este formato é mais indicado para a ferramenta de tradução que utilizei e da qual falarei mais à frente. Este tipo de documento permite-me separar o texto por frases o que facilita muito o processo da tradução.
3. Em terceiro lugar, fiz uma pesquisa para descobrir novos sítios especializados nas áreas que envolvem o meu projeto. As ferramentas obrigatórias de um tradutor são os dicionários uni- e bilingues, bases de dados e glossários. Os dicionários unilingues por mim utilizados foram o Priberam, para a língua de chegada, e o *Oxford Dictionaries* para a língua de partida. Os dicionários bilingues foram a Infopédia e *Linguee*. As bases de dados e glossários foram a Iate, *Biotechterms.org*, *mediLexicon*, Médicos de Portugal e o glossário elaborado por mim. Em muitas ocasiões, especialmente para saber se certo termo ou certa expressão eram os mais indicados, recorri ao motor de busca Google, tanto na língua de partida

como na língua de chegada, que me levava ao encontro de vários textos especializados, nomeadamente teses de mestrado e doutoramento.

Em quarto lugar, utilizei uma ferramenta de tradução denominada memoQ, da qual falarei mais à frente.



### 3. Poluição do ar: causas e consequências na saúde

O tema “Poluição do ar: efeitos na saúde” para o meu projeto final de mestrado foi escolhido com base em várias razões, nomeadamente, o meu interesse pelo meio ambiente, interesse que foi despoletado após a realização de um mini-projeto, no âmbito da cadeira de Práticas Avançadas de Tradução de Inglês. O projeto consistiu na tradução e justificação de uma tradução de um texto, que não havia ainda sido traduzido, e cuja informação relativa ao tema não era abundante na língua de chegada. O meu objeto de trabalho foi um documento, em inglês, cujo título é *Health in the green economy, Co-benefits to health of climate change mitigation, Household energy sector in developing countries*. Este texto fez-me ver os impactos que a poluição tem na saúde do ser humano diariamente. A escolha da poluição do ar foi feita por eu própria ter conhecimento de pessoas com problemas respiratórios, problemas esses que tendem a ser mais graves dependendo do estado do ar. Conseguir um projeto com um tema que me agrada – o meio ambiente – aqui representado pela poluição do ar, e com um do meu mestrado – Tradução Especializada em Saúde e Ciências da Vida – aqui representado pelos efeitos da poluição no sistema respiratório e cardíaco é, sem dúvida, gratificante.

A poluição do ar é provocada por uma mistura de substâncias químicas e biológicas, que são lançadas no ar ou que são resultantes de reações químicas, que alteram o que seria a constituição natural da atmosfera. Estas substâncias poluentes podem ter maior ou menor impacto na qualidade do ar, consoante a sua composição química, concentração mássica e condições meteorológicas. A emissão de poluentes para a atmosfera tem aumentado enormemente nas últimas décadas, não só por causa de fenómenos naturais, tais como emissões provenientes de erupções vulcânicas ou fogos florestais de origem natural, mas principalmente por causa das atividades humanas tais como a atividade industrial e o transporte rodoviário. Os poluentes atmosféricos afetam significativamente a qualidade do ar, principalmente em zonas urbanas onde existe uma concentração maior de população, conduzindo a problemas do foro respiratório, contribuindo para fenómenos como chuvas ácidas e afetando o sistema cardiovascular e nervoso (*Comissão de Coordenação e Desenvolvimento Regional do Centro*).

Esta poluição tem efeitos no ambiente, nomeadamente, a degradação dos cursos de água e dos ecossistemas, a formação de poluentes secundários (smog), o aquecimento

global, entre outros; e também na saúde do ser humano, nomeadamente, doenças respiratórias e cardiovasculares, reações alérgicas e doenças de pele.

A poluição de uma cidade é um problema não só a nível local mas também a nível regional e global. Isto porque os poluentes emitidos numa cidade podem ter efeitos a centenas ou milhares de quilómetros. O melhor exemplo é o aumento do Efeito de Estufa (processo natural responsável pelo aumento da temperatura na Terra) e consequentes alterações climáticas e a depleção da camada de Ozono.

Os poluentes que são lançados e formados na atmosfera e que diminuem a qualidade do ar são divididos em dois grupos: os poluentes primários e os poluentes secundários. Os poluentes primários são aqueles que são emitidos diretamente para a atmosfera como, por exemplo, os gases provenientes de um tubo de escape de um automóvel ou de uma chaminé de uma fábrica. São eles, por exemplo, o monóxido de carbono (CO), óxidos de azoto ( $\text{NO}_x$ ) constituídos pelo monóxido de azoto (NO) e dióxido de azoto ( $\text{NO}_2$ ), dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ), e partículas em suspensão. Os poluentes secundários são aqueles que resultam de reações químicas que ocorrem na atmosfera e onde participam alguns poluentes primários. Um dos principais poluentes secundários é o ozono troposférico ( $\text{O}_3$ ), que se forma como resultado de reações fotoquímicas (na presença de luz solar e temperaturas altas) que se estabelecem entre alguns poluentes primários (como por exemplo, os óxidos de azoto, o monóxido de carbono os compostos orgânicos voláteis (COV). O ozono troposférico é um dos compostos que está presente no fenómeno do “smog” fotoquímico, muito frequente nas cidades.<sup>1</sup> O “smog” é o resultado da mistura de um processo natural, o nevoeiro, com os fumos resultantes da atividade industrial e queima de combustíveis fósseis, dando origem a um nevoeiro que pode ser altamente tóxico. (*Infopédia*: infopedia.pt).

Todos estes fenómenos e todos estes compostos têm efeitos na saúde do ser humano, principalmente a nível respiratório e cardíaco e é esse tema que é abordado neste projeto final de mestrado.

---

<sup>1</sup> A informação aqui contida resulta dos conhecimentos adquiridos durante a realização do meu mini-projeto e de sítios como o *Portal do Ambiente e do Cidadão* e a *Agência Portuguesa do Ambiente*.



#### **4. Análise e caracterização do texto de partida**

Todos os textos têm características próprias. Cada gênero textual tem um determinado número de princípios aos quais deve obedecer para que o texto esteja bem estruturado e organizado. No âmbito da tradução especializada, distingue-se frequentemente entre o texto jurídico, o texto literário, o texto técnico, o texto informativo, o texto explicativo e o texto científico. Todos têm as suas próprias características e dificuldades no que diz respeito à tradução. No âmbito da tradução especializada, o tradutor lida com diferentes gêneros textuais, que o obrigam a utilizar metodologias e abordagens de tradução diferentes. Por exemplo, se compararmos um manual de instruções com um texto jurídico, percebemos que a metodologia de tradução será diferente. Um manual de instruções é um texto técnico que, como o nome indica, tem a função de fornecer instruções de montagem e/ou utilização de um aparelho. O texto irá conter frases preferencialmente curtas e bem explícitas para o utilizador e a linguagem será um pouco repetitiva, para não haver hipóteses de significados ambíguos. O texto jurídico terá que obedecer às estruturas e linguagem jurídicas do país da língua de chegada como, por exemplo, um contrato que se pretenda que seja válido em ambos os países, e toda a informação do texto de partida terá que estar no texto de chegada. Isto significa que, se por acaso, algo está ilegível no texto de partida, o texto de chegada terá uma nota que diz que certa informação está ilegível. No manual de instruções, isto não pode acontecer porque tudo tem de estar descrito da forma correta. E são estes aspetos que um tradutor profissional tem de ter em conta, sempre. O tipo de texto que irei aprofundar é o texto científico visto ser o tipo de texto do meu projeto.

O texto científico, como o próprio nome indica, é um tipo de texto feito por especialistas, isto é, por investigadores e cientistas. Estes textos servem para divulgar na comunidade científica os resultados dos estudos e /ou testes realizados, apoiados em autores conceituados, com quem se concorda ou discorda. O objetivo dos textos científicos é, para além de dar a conhecer resultados de testes e/ou estudos, clarificar ideias, comprovar teorias e/ou hipóteses e contribuir para o progresso científico. Nos textos desta tipologia, e neste texto em concreto, o autor tem sempre de ter em conta três aspetos: 1º- o que se quer comunicar, ou seja, o assunto, 2º a quem se quer comunicar, ou seja, o público-alvo e, 3º para que se quer comunicar, ou seja, o objetivo.

#### **4.1 Análise macroestrutural**

Tal como os outros géneros textuais, o texto científico tem algumas regras a cumprir para que esteja bem elaborado. Uma delas diz respeito à macroestrutura do texto. A macroestrutura do texto científico depende da publicação em que está inserido mas, de uma forma geral, este deve ser composto pelo título, que deve compreender os conceitos-chave que o tema encerra, seguindo-se o nome do autor do texto, o resumo, as palavras-chave, o conteúdo – onde se inserem a introdução, o desenvolvimento textual e a conclusão – e, por último as referências bibliográficas (*Instituto Superior Miguel Torga* – ver anexo D). O livro “Air Pollution and Health”, apesar de ser um texto científico (ver anexo A), apresenta algumas diferenças. Assim, os três capítulos alvo da tradução são compostos, em primeiro lugar, pelo título, seguido do(s) nome(s) do(s) autor(es), a introdução, os vários subcapítulos numerados e respetivos corpos de texto, o resumo e, por último, as referências bibliográficas. Em todos os capítulos há a utilização de imagens ilustrativas para um resultado melhor fundamentado da parte dos autores. Estas imagens são sempre acompanhadas das respetivas legendas, que neste caso eram bastante longas. Nos capítulos 2 e 6, para além de imagens, há também a utilização de tabelas, que contêm dados sobre estudos realizados, isto é, são pequenos resumos dos estudos já feitos, sob a forma tabelar e dados sobre as mais diversas partículas poluentes. Também estas são acompanhadas de pequenas legendas.

Ao contrário do que acontece nos artigos científicos publicados em revistas, onde o resumo aparece primeiro que o corpo do texto e onde há palavras-chave, no livro “Air Pollution and Health”, o resumo aparece no final do capítulo e não há palavras-chave.

#### **4.2 Análise microestrutural**

Os textos científicos têm também a característica de utilizarem uma linguagem muito clara e precisa, ou seja, não é só a terminologia que deve ser técnica e científica, mas as próprias estruturas frásicas são, também elas, muito próprias deste tipo de texto e, neste caso concreto, na língua inglesa.

As principais características do texto científico são:

- a) frases complexas e com graus complexos de dependência:

“Filtration of suspended particulate matter **occurs** at the anterior part of the nose where the airflow **changes** direction by 90 and **decelerates** as the air stream leaves the narrow nasal valve area to **enter** the nasal cavity.”

“The physical effects of pollutants **include** effects of particulate matter on mucociliary clearance, where the deposition of large amounts of dust within the nose **may** overwhelm the capacity of mucociliary clearance and **cause** physical damage to epithelial cells and the stimulation of nasal sensory nerves.”

- b) grupos nominais longos, que contêm sequências de adjetivos ou substantivos, cada um fornecendo a maior especificidade que resulta de modificação mediante modificação

“In addition, these cytokines impair fibrinolysis by provoking **release of plasminogen activator inhibitor** and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and reducing concentrations of activated protein C complexes.”

“This **multi-centre case-crossover investigation** suggested that **transient elevation in the concentration of fine particles** (increase of 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{2.5}$ ), at levels still below current air quality standards, was associated with an increased risk (odds ratio 1.48) of myocardial infarction (MI) within 1 to 2 hours.”

- c) grande utilização de frases na voz passiva, que têm o efeito de colocar as ideias importantes na posição inicial e dar relevo ao processo e não aos atores. A voz passiva é muito frequente na língua inglesa:

“The ultrafine particles component of air pollution particles ( $\text{PM}_{10}/\text{PM}_{2.5}$ ) **has been hypothesized** to be the main mediator of the adverse health effect.”

“While fine and ultrafine particles, predominantly derived from fossil fuel combustion, **have been** most strongly and consistently **associated** with cardiac mortality, questions still surround the importance of the major gaseous air pollutants.”

A linguagem científica evita a utilização da primeira e da segunda pessoa do singular, o que separa a mensagem do autor e do público, ou seja, torna a linguagem mais objetiva e impessoal. É importante realçar também que a mensagem “despersonalizada” dos cientistas representa uma forma de se referirem ao fenómeno de uma maneira “não comum” que é uma parte tão essencial da ciência como é o “assunto”. Em suma, o inglês científico caracteriza-se em termos comunicativos através, por exemplo, da passiva impessoal e do uso da primeira pessoa do plural que se refere ao autor e ao leitor.

No entanto, logo na introdução do 1º capítulo do “Air Pollution and Health”, o autor utiliza a 1ª pessoa do singular:

“In this chapter, **I will discuss** how the nose protects the lower airways from the damaging effects of the inspired air, by describing the physiological mechanisms which defend the airway. **I will also describe** in general terms the effects of pollutants on the nose to illustrate how air pollution can cause nasal symptoms and nasal disease.”

Isto acontece porque, como já foi referido anteriormente, apesar de se tratar de um texto científico, este está apresentado em forma de livro e não num artigo científico publicado numa revista de ciência, ou seja, apresenta algumas diferenças na linguagem utilizada. O artigo científico, na maioria das vezes, é escrito por várias pessoas e tem como objetivo valorizar as descobertas e o conhecimento científicos em vez de destacar os autores. É uma forma de publicar rapidamente as importantes descobertas que podem, meses mais tarde, estar desatualizadas. Este tipo de publicação científica, em forma de livro, é algo que não ficará desatualizado durante bastante tempo, ou seja, poderá ser um livro de consulta para estudantes e futuros especialistas da área durante muitos anos. Como o capítulo 1 foi escrito por um autor apenas e, tendo em conta que o livro pode ter um carácter didático, a utilização da 1ª pessoa do singular justifica-se para criar uma relação mais próxima entre autor e leitor.

## 5. Metodologia de Tradução

“(...) knowing why an [*sic*] ST [Source Text] is to be translated and what the function of the TT [Target Text] will be are crucial for the translator.”  
(Munday, 2001)

O processo de tradução é muito mais complexo do que pode parecer inicialmente. Traduzir não é apenas passar o texto de uma língua para a outra. Traduzir é interpretar e compreender a temática e funcionalidade do texto, é passar a mensagem de uma língua para outra, é adaptar o texto e a informação ao público-alvo e à cultura de chegada, como diz Christiane Nord:

“(...) functionality is the most important criterion for a translation. There needs to be a relationship between ST and TT, and the nature of this relationship is determined by the purpose or *skopos*.” (Nord *apud* Munday, 2001:78)

Hans J. Vermeer introduziu o termo *skopos*, que significa objetivo ou propósito, na teoria da tradução para definir o objetivo da tradução e a ação de traduzir (Munday, 2001).

“Skopos theory focuses above all on the purpose of the translation, which determines the translation methods and strategies that are to be employed in order to produce a functionally adequate result.” (Munday, 2001)

Isto significa que é importante dar mais ênfase ao público-alvo e menos importância à fidelidade do texto, ou seja, traduzir é construir um texto de chegada que seja visto como um original e cujo conteúdo seja o mesmo do texto original. Neste caso, o público-alvo da tradução deste projeto, um estudante da área de Ambiente, por exemplo, quer ler o texto com a linguagem científica que conhece em português, com a terminologia com que está familiarizado.

O processo de tradução começou a ter mais relevo precisamente com os defensores do Funcionalismo na Tradução, como Vermeer ou Reiss. Para que uma tradução seja realizada com qualidade, são necessários certos procedimentos que preparam e garantem essa qualidade. Por estas razões, pode dividir-se o processo de tradução em três fases: pré-tradução, tradução e revisão.

## 5.1 Pré-tradução

A fase da pré-tradução, segundo a Norma Europeia de Serviços de Tradução EN15038:2006, consiste na preparação do texto a traduzir, ou seja, tornar o objeto de tradução compatível com uma ferramenta informática, e na preparação das ferramentas e recursos. Neste caso, como o objeto de tradução foi um livro, e era impensável fazer a tradução utilizando o livro como meio principal, foi necessário criar ficheiros digitais para que fosse depois possível utilizar uma ferramenta de tradução. Assim, dei início à digitalização dos três capítulos que escolhi para este projeto; utilizando um *scanner*, fiz a digitalização completa dos três capítulos que perfazem um total de 65 páginas. O formato destes documentos foi *.pdf*. De seguida, e tendo em conta que este formato não é aceite pela ferramenta de tradução que utilizei e da qual falarei mais à frente, procedi à transformação dos documentos, ou seja, dar-lhes outro formato compatível com a ferramenta de tradução. O formato escolhido foi o *.txt* visto que este tipo de documento permite-me separar o texto por frases o que facilita imenso a tradução, como pode ver-se na figura 1.

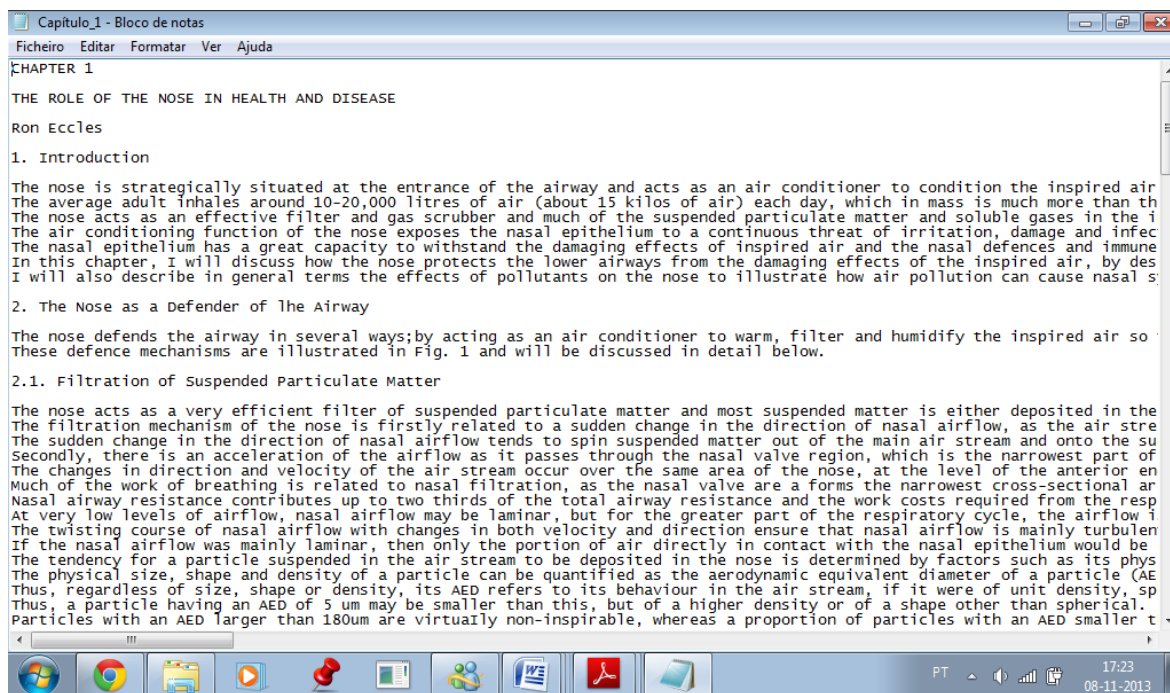


Figura 1. Texto de partida pronto para ferramenta de tradução. Cada linha corresponde a uma frase.

Da fase da pré-tradução faz ainda parte a recolha da terminologia do texto de partida que deve ser organizada em forma de base de dados. A recolha dos termos e/ou expressões técnicos e consequente pesquisa dos mesmos poupa muito tempo a um tradutor, quando este estiver na fase da tradução. É o que Gouadec nos diz ao falar da importância da terminologia para o tradutor:

In fact, if the terminology is not available, the translation will not be adequate. Besides, terminology is a highly sensitive substance since it is the sign of knowledgeability and technical competence and even the slightest error may have quite impressive consequences. (Gouadec, 2007:22)

Após a recolha dos termos e organização da base de dados, procedi à pesquisa dos mesmos, isto é, ao seu significado e definição na língua de partida e, depois, ao seu equivalente na língua de chegada e respetivos significado e definição. A este conjunto de informações dá-se o nome de glossário. O glossário bilingue elaborado no âmbito deste projeto contém as informações apresentadas na tabela 1:

<b>Term</b>	<b>Definition</b>	<b>Source</b>
<b>Equivalente</b>	<b>Definição</b>	<b>Fonte</b>

**Tabela 1. Campos do glossário elaborado.**

Para além da preparação do texto, da recolha terminológica e da elaboração do glossário, foi também necessária uma pesquisa para encontrar ferramentas de apoio à tradução, como bases de dados, outros glossários, dicionários uni- e bilingues. Felizmente, aquando da pesquisa para a elaboração do glossário, deparei-me com várias bases de dados e glossários que me foram muito úteis também no processo de tradução, nomeadamente, na língua inglesa:

- *biotechterms.org*;
- *Medical Dictionary/Glossary*;
- *mediLexicon*;

- IATE;

e na língua portuguesa:

- *Médicos de Portugal*.

Quanto aos dicionários unilingues, utilizei o *Oxford Dictionaries* para a língua de partida e a Priberam para a língua de chegada. No que diz respeito aos dicionários bilíngues utilizei a Infopédia e o *Linguee*. Depois do texto preparado para traduzir e do glossário completo, dei então início ao processo de tradução.

## 5.2 Tradução e ferramentas de trabalho

A fase da tradução é, como o nome indica, a fase em que se procede à tradução do texto. De acordo com a norma EN15038:2006, nesta fase, o tradutor tem de ter em conta a terminologia, a gramática, o léxico, o estilo, a formatação, o público-alvo e o objetivo da tradução. Tem também de ter em conta a tipologia funcional do texto. Segundo Christiane Nord, como o texto-alvo deste projeto é científico, insere-se na tradução instrumental. Isto significa que a tradução será equifuncional, irá cumprir as funções do texto de partida na cultura de chegada e será dada mais importância às unidades funcionais do texto original (Nord apud Hurtado Albir. 2004). Como também diz Hurtado Albir:

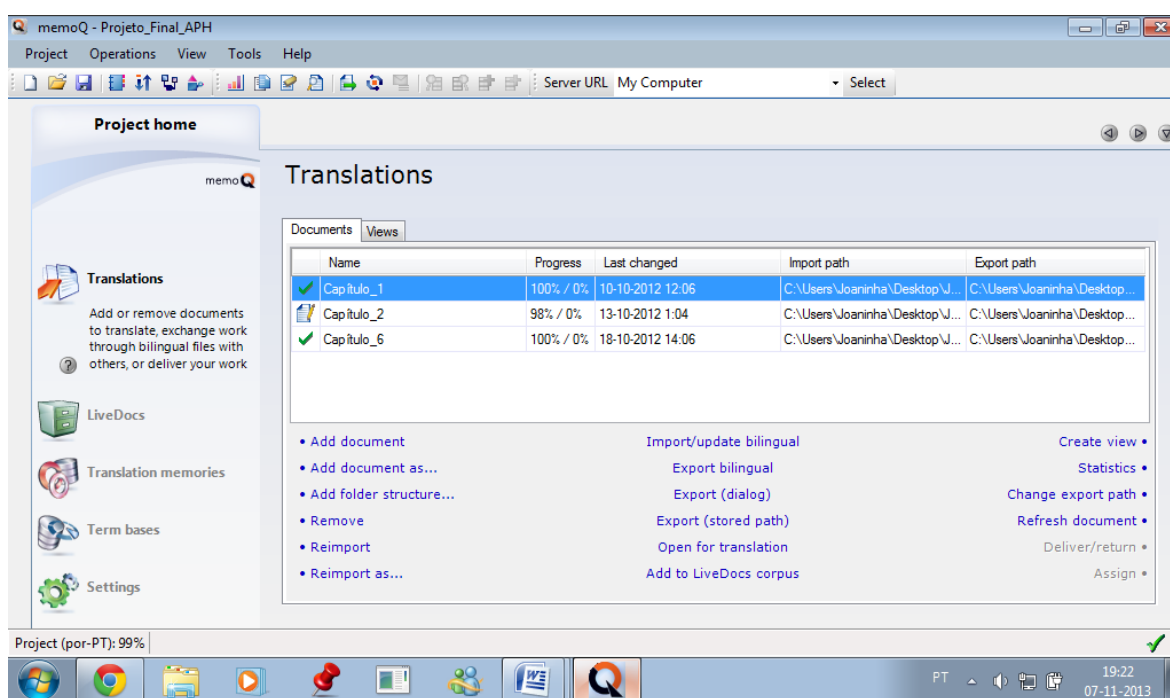
La función de la traducción instrumento es ser una herramienta para la comunicación en la cultura meta y se forma según el modelo de una comunicación realizada en la cultura original (Hurtado Albir. 2004:246)

Isto significa que neste tipo de tradução é importante identificar as funções comunicativas do texto de partida para que sejam as mesmas no texto de chegada.

Tendo estes conhecimentos em conta e estando ciente dos desafios deste tipo de tradução, a tradução de textos científicos desta natureza deve ser realizada com a ajuda de uma ferramenta de tradução como o *Trados* ou o *MemoQ*, pois isso ajuda a não deixar, por lapso, partes do texto por traduzir e ajuda também a manter a consistência terminológica. Na tradução deste projeto, utilizei uma ferramenta de tradução denominada *memoQ*. O que é o *memoQ*? A ferramenta de tradução *memoQ* é uma ferramenta informática de apoio à tradução. Consiste num programa informático que permite criar bases de dados uni- e bilíngues, permite a criação de *corpora*, de memórias de tradução e permite também o



alinhamento de textos, como pode ver-se na figura 2. O *memoQ* é uma ferramenta da empresa *Kilgray Translation Technologies* (<http://kilgray.com>) e tem como objetivo ajudar os tradutores a tornarem-se mais produtivos e a diminuir o tempo de entrega de uma tradução. Os textos de chegada podem vir em vários formatos, como formatos do *Microsoft Office*, formatos de DTP, HTML ou formatos de localização, e o *memoQ* permite trabalhar apenas com o texto, uma vez que o separa do formato. Quando o texto estiver traduzido, o próprio programa coloca a tradução no exato local do texto de partida. Isto permite ao tradutor trabalhar com uma grande variedade de formatos sem ter necessariamente competências nos mesmos.



**Figura 2.** Página principal de um projeto do MemoQ.

O *layout* do programa é bastante apelativo, como pode ver-se na figura 3, uma vez que na mesma janela, podemos ver o texto de partida, o texto de chegada que o tradutor vai criando, a base de dados (se previamente importada) e a memória de tradução que se vai criando automaticamente ao longo da tradução. Isto é de grande ajuda, uma vez que o tradutor não tem de sair da janela em que está a trabalhar, pois tem tudo à sua disposição. À medida que se vai enriquecendo a memória de tradução, quando o programa reconhece termos e/ou frases com alguma probabilidade de equivalência, é-nos logo apresentado como uma hipótese de tradução. Isto permite ao tradutor poupar tempo nas traduções visto

que, quando houver repetições de frases e/ou termos já traduzidos, o programa realça uma proposta de tradução e o tradutor não terá de pesquisar novamente essas frases e/ou termos.

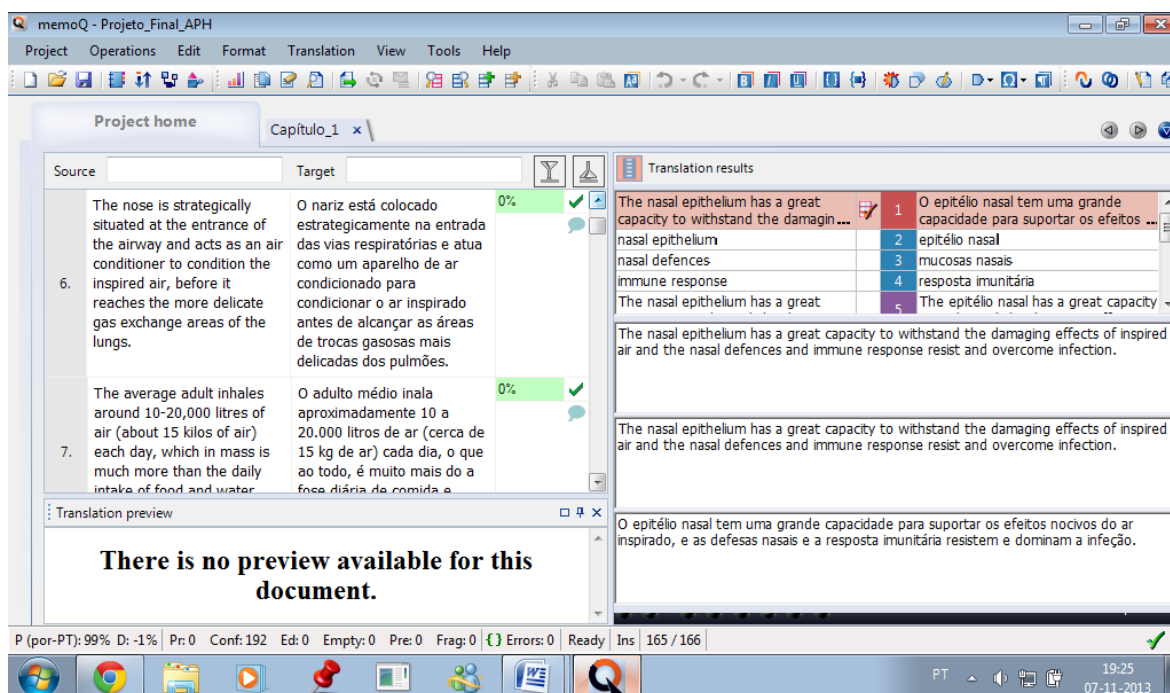


Figura 3. Aspeto do layout de um documento em fase de tradução no MemoQ.

Se existir uma base de dados previamente importada, quando os termos aparecerem nos segmentos a traduzir, estes serão realçados e, do lado direito do ecrã, aparecerá o equivalente que consta na base de dados. É sempre possível, ao longo da tradução, serem adicionados mais termos à base de dados.

Se não existirem, é sempre possível a criação de vários *corpora*, ou seja, a criação de um conjunto de textos de apoio ou textos paralelos que podem ser consultados ao longo da tradução.

O memoQ permite trabalhar em várias traduções ao mesmo tempo. Quero com isto dizer que, quando se inicia o programa, temos obrigatoriamente de criar um novo projeto, no qual iremos definir os nossos parâmetros: o nome do projeto, as línguas de trabalho e a criação de uma nova base de dados e de uma nova memória de tradução. Esta hipótese permite-nos ter vários projetos em andamento, com vários textos de diferentes tipologias e de vários pares de línguas diferentes. A cada projeto, por definição, corresponde apenas uma memória de tradução e uma base de dados, mas o tradutor pode alterar isso, clicando apenas nas memórias de tradução e/ou bases de dados que quer utilizar em simultâneo.

Todas estas características permitem ao tradutor um trabalho mais consistente, logo com mais qualidade.

O formato por mim escolhido para os textos de partida foi o .txt porque, em experiências anteriores, nomeadamente no estágio curricular, foi o formato que melhor encaixou no programa *memoQ*. Como referi anteriormente, o formato .txt permite organizar o texto por frases. Visto que o programa define automaticamente um ponto final como o fim de uma frase, o que nem sempre corresponde à realidade, se a separação não for feita anteriormente, o próprio programa encarregar-se-á de formar os segmentos e estes podem não ser totalmente iguais aos de partida, o que complicará o trabalho do tradutor e a própria construção da memória de tradução. Assim, com a separação dos segmentos já feita, a separação no programa será a que o tradutor tiver escolhido. Com os textos já prontos, procedi à importação dos mesmos para o *memoQ*. Depois, verifiquei se os segmentos do programa correspondiam aos meus. Tirando umas pequenas alterações (que não tiveram qualquer influência na tradução), os segmentos mantiveram-se. Procedi também à importação do meu glossário. Este encontrava-se em formato CSV, uma vez que é o formato compatível com o *memoQ*. Depois de todos estes passos, dei então início à própria tradução. Apesar de uma parte da pesquisa já estar feita, continua a haver uma pesquisa paralela durante a tradução. Esta é necessária devido às construções frásicas e a algumas expressões do texto de partida. Após uma primeira hipótese da tradução, deve sempre confirmar-se, em locais fidedignos, se tal expressão é utilizada na língua de chegada da mesma forma que é na língua de partida, ou seja, confirmar se o contexto coincide. E deve confirmar-se também se as construções frásicas podem ser utilizadas da mesma maneira na língua de chegada. Para resolver este tipo de questões, os textos paralelos são de grande importância e ajuda. Os problemas tradutológicos que fui encontrando ao longo da tradução e as respetivas soluções serão analisados mais à frente, neste relatório.

Depois da tradução feita, procedi à exportação da mesma. O formato desta é o mesmo da importação. Após a exportação, procedi à transformação do formato do texto. Este processo justifica-se pelo facto de ser mais fácil trabalhar o texto em formato .doc do que em formato .txt, uma vez que este último não permite alterações nem no tipo de letra nem no tamanho. Com os textos já em formato .doc, fiz as últimas alterações no mesmo, nomeadamente no que diz respeito à utilização de símbolos.

### **5.3 Revisão**

À terceira e última fase do processo de tradução, dá-se o nome de revisão. Segundo a norma europeia EN15038, a revisão pode ser dividida em três partes: a primeira, que é feita com a ajuda do texto de partida, isto é, é feita uma análise do conteúdo, onde se verifica se tudo foi traduzido, se não há falha nenhuma nem na informação nem nas frases e termos e/ou expressões quer a nível de coerência quer a nível gramatical; esta é feita, normalmente, pelo próprio tradutor. A segunda, em que a revisão é feita sem o texto de partida, ou seja, analisa-se a língua de chegada, se as frases fazem sentido e estão bem construídas e se a pontuação está ou não bem feita. Esta é feita por uma outra pessoa com capacidades linguísticas na língua de chegada. E a terceira, feita por um especialista na área do texto de partida, que irá analisar a terminologia e a linguagem científica e/ou técnica (se se justificar).

Após estas três etapas, pode dar-se por concluído o processo de tradução.

## 6. Dificuldades e soluções

As dificuldades são características inerentes ao processo de tradução, isto é, todas as traduções apresentam problemas à sua realização quer a nível de compreensão do tema quer a nível de gramática e construções frásicas. O texto escolhido para a realização deste projeto não é exceção. Ao longo de todo o processo de tradução foram surgindo dificuldades cujas soluções tiveram de ser encontradas e adequadas.

Ainda na fase da pré-tradução surgiram os primeiros problemas: o formato do texto escolhido era em livro e, tendo em conta o volume do texto, era pouco viável fazer a tradução a partir do documento original. Desta forma, seria necessário muito mais tempo para a realização da tradução e seria também mais desgastante para o tradutor, uma vez que o esforço de tradução seria maior (a memória de tradução é uma ferramenta eletrónica bastante útil para os tradutores). Assim sendo, a solução encontrada foi, como já referi anteriormente, a digitalização dos capítulos do livro alvos da tradução deste projeto. Desta forma, facilitou-se a preparação do documento que iria servir o texto de partida. A partir dos ficheiros em PDF fizeram-se ficheiros com o formato *.txt* visto que este último é compatível com a ferramenta de tradução escolhida.

Outra dificuldade sentida estava relacionada com o tema do texto. Apesar do conhecimento adquirido ao longo do percurso académico e da constante pesquisa, este tipo de textos levantam sempre algumas dificuldades, principalmente devido ao seu teor científico. Assim sendo, antes de começar a tradução é necessária uma pesquisa aprofundada sobre o tema. Esta pesquisa foi feita consultando textos paralelos (ver anexo E), ou seja, textos sobre o mesmo tema, tanto na língua de partida como na língua de chegada.

Já na fase da tradução, as maiores dificuldades foram causadas pelos termos específicos contidos na tabela 2:

Nasal defences	Mucosas nasais
Interstitialisation	Acesso intersticial das partículas
Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor	Inibidor da fibrinólise ativável pela trombina

**Tabela 2. Exemplos de termos que levantaram as maiores dificuldades durante a tradução.**

No primeiro exemplo, tendo em conta a facilidade de uma tradução literal das palavras que compõem o termo, o equivalente escolhido poderia ser “defesas nasais”. Mas, ao fazer uma pesquisa pela utilização deste termo em textos científicos em português, verifica-se que tal termo não é utilizado. Quando os especialistas se referem às defesas que fazem parte do nariz, fala-se em “mucosas nasais”, pois estas revestem as fossas nasais tendo como principal função produzir uma secreção, denominada muco, que bloqueia a entrada de corpos estranhos ao organismo (*Mediapeddia*).

O segundo termo foi um dos mais difíceis de traduzir. Por um lado, porque não existe um equivalente direto em português; por outro, devido à sua formação na língua inglesa. A língua inglesa tem a particularidade de formar palavras muito facilmente. Neste caso, através do substantivo “interstitial” – um pequeno espaço entre as partes de um todo – formou-se o substantivo “Interstitialisation” – o processo de infiltração de partículas não fagocitadas no interstício (*Health and Safety Executive*, Reino Unido). Como já foi referido, em português não existe um equivalente capaz de denominar este processo e, por isso, teve que ser encontrada outra solução. A pesquisa foi feita a partir do substantivo “interstício”. Após saber o significado, procedeu-se à pesquisa sobre o processos envolventes no interstício e, com a ajuda do trabalho publicado do *Health and Safety Executive*<sup>2</sup> do Reino Unido, a melhor solução encontrada foi através da paráfrase descrita na tabela acima.

O terceiro termo levantou algumas dificuldades, principalmente devido à sua complexidade. A primeira coisa a ser feita neste caso foi dividir os diversos termos que formam o termo principal, para assim ser feita uma pesquisa mais exhaustiva e correta para obter o equivalente correto. Assim, foi feita uma pesquisa sobre os termos “trombina”, “fibrinólise ativável” e “inibidor”. Sabendo que a “trombina” é uma enzima que provoca a coagulação do sangue pela transformação do fibrinogénio em fibrina (*Proteção do Acidente Vascular Cerebral*, Boehringer Ingelheim); que a “fibrinólise ativável” é um fenómeno de degradação da fibrina (Dicionário de Termos Médicos - Infopédia) e que um “inibidor” é algo que produz inibição, o melhor equivalente em português é o que se encontra na tabela acima pois refere-se a um inibidor (proteína) da fibrinólise ativável pela

---

<sup>2</sup> “A review of the toxicity of particles that are intentionally produced for use in nanotechnology applications, seen from an occupational health perspective (HSE, julho 2004).”

trombina. Este termo foi encontrado na apresentação Choque e Sepsis<sup>3</sup> da Universidade do Porto.

Para além das dificuldades normais que a terminologia coloca, a própria estrutura do texto coloca também, por vezes, alguns entraves à tradução, nomeadamente no que se refere à estrutura frásica. A organização das palavras, nas frases em inglês, utilizada em textos científicos, como é o caso do texto de partida deste projeto, requer uma grande atenção e análise no processo da tradução, principalmente devido à utilização frequente da voz passiva, como se demonstra nos exemplos seguintes:

- a) “In keeping with the above hypothesis atherosclerotic plaques in these PM<sub>10</sub>, exposed animals **were found to show** more characteristics of instability when compared with plaques in the sham exposed group (thin plaque caps, presence of inflammatory cells, fewer smooth muscle cells) (Suwa *et al.*, 2002).”

“De acordo com a hipótese acima de placas ateroscleróticas nestas PM<sub>10</sub>, os animais expostos **mostram** mais características de instabilidade quando comparados com placas no suposto grupo exposto (capas finas de placas, presença de células inflamatórias, menos células do músculo liso) (Suwa *et al.*, 2002).”

- b) “Fibrinogen concentrations **have previously been found** to be negatively related to environmental temperatures (Stout and Crawford, 1991) and this is likely to have a significant impact on the results of such observational studies.”

“**Descobriu-se** previamente que as concentrações de fibrinogénio estavam relacionadas negativamente com as temperaturas ambientais (Stout e Crawford, 1991) e é provável que tenha um impacto significativo no resultado de tais estudos de observação.”

Outros elementos do texto que podem colocar dúvidas e dificuldades ao tradutor são as siglas e os acrónimos. Uma sigla é um vocábulo formado com as letras ou sílabas iniciais de uma sequência de palavras e que geralmente se pronuncia soletrando o nome de

---

<sup>3</sup> **VERSÃO ORIGINAL:** Alan L Davis\*, M.D., M.P.H,FAAP.FCCM. Director, Division of Pediatric Critical Care Goryeb Children’s Hospital. Atlantic Health System . **VERSÃO PORTUGUESA:** Teresa Caldeira, MD. José Carvalho, MD. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital de S. João – Porto Portugal

cada letra; um acrónimo é uma palavra formada com as letras ou sílabas iniciais de uma sequência de palavras, pronunciada sem soletração das letras que a compõem. Posto isto, devem ou não ser traduzidos? A decisão depende dos casos, do tipo de texto e do contexto em que esses elementos estão envolvidos.

Um bom exemplo é a sigla do ácido desoxirribonucleico, ADN e a sigla do ácido ribonucleico, ARN. Não há qualquer problema de tradução com estas siglas, mas o uso dos equivalentes em inglês é tão natural nos textos científicos portugueses que, na maioria das vezes, a sua adaptação para a Língua Portuguesa não é necessária.

A sigla do trifosfato de adenosina, ATP não sofre qualquer alteração porque não existe uma sigla equivalente em português. Apesar das iniciais do termo em português não corresponderem às da sigla, todos os especialistas sabem o seu significado, uma vez que a maioria das publicações científicas são em inglês. O mesmo se aplica à sigla TNF, fator de necrose tumoral. A sigla inglesa é também comum em português.

- a) “Measurement of the production of ROS and cytokines, such as **TNF- $\alpha$**  and IL-1 $\beta$ , by target cells may form part of a testing strategy to discriminate between non-pathogenic and pathogenic particulates by the ability of various particulate preparations to differentially produce these mediators.”

“A medição da produção de ROS e de citocinas, tais como **TNF- $\alpha$**  e IL-1 $\beta$ , por células-alvo podem fazer parte de uma estratégia de teste para fazer a discriminação entre as partículas patogénicas e não-patogénicas através da capacidade de várias preparações de partículas de produzirem diferencialmente estes mediadores.”

Já a sigla portuguesa dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, HAP é utilizada em textos científicos portugueses. Neste caso, não há qualquer necessidade de manter a sigla inglesa.

No que diz respeito aos acrónimos, o melhor exemplo é o acrónimo ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), bastante utilizado nos textos científicos portugueses. O seu equivalente seria teste imunoenzimático, mas uma vez que é um acrónimo conhecido por toda a comunidade científica, a utilização do acrónimo inglês num texto em português é justificada. O mesmo se aplica ao acrónimo ICAM (*Intercellular adhesion molecule*). Este não tem um acrónimo equivalente em português, por isso, no



texto quando é referida a molécula de adesão intercelular, o acrónimo utilizado é também o inglês.

- a) “Secreted cytokines are frequently assayed in the culture media through the use of **ELISA** and in the case of TNF- $\alpha$ , also by the use of cell assays (e.g. Brown and Donaldson, 1996).”

“As citocinas secretadas são avaliadas frequentemente em ambiente de cultura média através da utilização do **ELISA** e, no caso de TNF-alfa, também pela utilização de análises de células (por exemplo, Brown e Donaldson, 1996).”

- b) “Six hours after diesel exposure, there was a significant increase in neutrophils, mast cells, T lymphocytes and upregulation of the endothelial adhesion molecules **ICAM-1** and VCAM (implicated in the recruitment of leukocytes), when compared with air or NO<sub>2</sub> exposure alone.”

“Seis horas após a exposição ao *diesel*, houve um aumento significativo nos neutrófilos, mastócitos, linfócitos T e um aumento na expressão das moléculas de adesão endoteliais **ICAM-1** e VCAM (implicadas no recrutamento de leucócitos), quando comparado com a exposição ao ar ou com a exposição ao NO<sub>2</sub> isolado.”

Neste texto são também utilizados, por diversas vezes, vários símbolos químicos. Ora, o tradutor, como não tem formação nesta área, deve informar-se e dominar o assunto. Daí a importância de uma especialização numa área específica. Neste caso, os símbolos químicos não levantam qualquer dificuldade para o tradutor pois estes são o alfabeto universal dos químicos, visto que são escritos do mesmo modo, em todas as línguas (Carlos Gomes, Universidade dos Açores<sup>4</sup>).

---

<sup>4</sup> “Como e quando surgiu a simbologia da Química? (Carlos Gomes, Professor Auxiliar no Departamento de Ciências da Educação da Universidade dos Açores).”



## 7. Elaboração do glossário

O glossário é uma ferramenta valiosa para o tradutor uma vez que nele está contido o vocabulário com os termos técnicos de uma determinada área, neste caso, as áreas da saúde e do ambiente.

Assim, e com o objetivo de um trabalho correto, foi feito um glossário (ver anexo C) para o texto de partida deste projeto. Isto permitiu fazer o levantamento da terminologia própria do tema e do tipo de texto, identificando à partida eventuais problemas de tradução, encontrar os respetivos equivalentes e, depois, as definições, o que permitiu uma melhor compreensão do texto de partida. A extração terminológica foi feita manualmente, ou seja, fez-se a leitura do texto e fez-se o levantamento dos termos. Estes foram organizados, por ordem alfabética, num documento *excel*. Os objetivos desta tarefa são facilitar a tradução e permitir a familiarização do tradutor com o texto e o tema.

O glossário foi organizado da seguinte forma:

Termo	Tradução	Definição
-------	----------	-----------

**Tabela 3. Campos do glossário final.**

Após o levantamento terminológico, recorreu-se à ajuda de outros glossários e dicionários mono- e bilingues, assim como também de textos paralelos, nomeadamente outros textos científicos, para averiguar qual o equivalente mais correto e os contextos utilizados.

Este conjunto de informação, que diz respeito à terminologia do texto, foi de grande importância para a tradução, uma vez que já não seria necessária uma pesquisa mais aprofundada quando os termos aparecessem, poupando tempo durante a tradução. Isto permite ao tradutor uma pré-preparação para o processo da tradução, uma vez que vai adquirindo conhecimentos sobre o tema ao longo da pesquisa.



## 8. Conclusão

Sem dúvida que a elaboração deste projeto, além de me ter permitido colocar em prática tudo o que aprendi durante a minha formação académica, possibilitou-me também adquirir novos conhecimentos no que diz respeito à área de especialização do mestrado em Tradução Especializada. A especialização numa área vai muito mais além do que simples conhecimentos teóricos; é claro que estes são muito importantes, mas não são suficientes. A verdadeira especialização passa também pela prática, que foi o que consegui com a realização deste projeto: colocar a teoria em prática.

A área das Ciências da Saúde é uma área muito complexa, nomeadamente devido à terminologia bastante técnica e específica. E se, inicialmente, eu defendia que este tipo de traduções – tradução de textos científicos – eram das mais fáceis para um tradutor, após este projeto, afirmo que são bastante complexas e exigem do tradutor um vasto conhecimento da área e também uma grande pesquisa do tema e dos termos em questão. A grande dificuldade não passa pela tradução da terminologia, até porque como é bastante específica, raramente existe mais do que um equivalente na língua de chegada, ou seja, não há espaço para que se criem grandes confusões sobre a escolha do melhor equivalente. A grande dificuldade passa sim, pela compreensão desses mesmos termos: onde é que se aplicam, qual o conceito, como é que funcionam, qual o significado no contexto em que estão a ser utilizados. Esta sim é a grande dificuldade, até porque se a mensagem não for bem compreendida e for mal interpretada, corre-se o risco de criar uma tradução com erros, que levarão o público-alvo ao engano.

Este projeto permitiu-me ter isso bem em conta, e ter também a plena noção da importância de uma área de especialização para um tradutor. Esta é importante porque a verdadeira especialização faz-se diariamente e apenas em uma ou duas áreas que estejam quase relacionadas e não muito distintas umas das outras. Mas, claro, apenas bons profissionais da tradução têm isso em conta.

A realização deste projeto foi o culminar da etapa académica. Fez-me ver de perto as grandes dificuldades que aparecem num volume de trabalho deste género. Apesar da minha pouca experiência profissional, com este projeto consegui fazer uma comparação entre as diferentes dificuldades consoante as tipologias textuais. E, sem dúvida, foi um trabalho gratificante. E espero que, no futuro, seja de utilidade para estudantes desta área.



## 9. Bibliografia

Ayres, John; Maynard, Robert; Richards, Roy. 2006. *Air Pollution and Health*. Londres: Imperial College Press.

Gouadec, Daniel. 2007. *Translation as a profession*. Amesterdão/Filadélfia: John Benjamins Publishing Company

Hurtado, Albir. 2004. *Traducción y Traductología. Introducción a la Traductología*. Madrid : Cátedra.

Munday, J. 2001. *Introducing Translation Studies – Theories and Applications*. Londres e Nova Iorque: Routledge.

Nord, Christiane. 2005. *Text Analysis in Translation. Theory, Methodology, and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. Amesterdão e Nova Iorque: Rodopi

Norma europeia para os serviços de Tradução: EN15038:2006

## Webgrafia

<http://ambiente.maiadigital.pt>

<http://www.qualar.org>

<http://biotechterms.org>

<http://www.medindia.net/glossary/Medical-dictionary.asp?alpha=P&start=5&page=7>

<http://www.canna-uk.com/glossary>

<http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario>

<http://www.inhalation.net/Glossary.html>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/allergen>

<http://www.mesotheliomaasbestoshelpcenter.com/dictionary/amosite.html>

<http://www.thefreedictionary.com/apocrine>

<http://www.medilexicon.com/medicaldictionary.php?t=5521>

<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/atherogenesis>

<http://www.medterms.com/script/main/art.asp?articlekey=13954>

<http://www.biostrategies.com/kpmgendo.pdf>

<http://thorax.bmj.com/content/21/6/538.full.pdf>

<http://www.medindia.net/glossary/bacteriostatic.htm>

<http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract;jsessionid=EBEA7CA9C55E732060D1F72001BCDBB6.journals?fromPage=online&aid=5156484>

[http://www.medindia.net/glossary/bone\\_marrow.htm](http://www.medindia.net/glossary/bone_marrow.htm)

[http://wikis.lib.ncsu.edu/index.php/Bowman's\\_glands](http://wikis.lib.ncsu.edu/index.php/Bowman's_glands)

<http://www.medindia.net/glossary/bronchi.htm>

[http://en.wikipedia.org/wiki/Bronchoalveolar\\_lavage](http://en.wikipedia.org/wiki/Bronchoalveolar_lavage)

<http://www.facts-about.org.uk/science-element-cadmium.htm>

<http://www.rbti.info/basics/cell-debris/what-is-cell-debris>

[http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2F27952\\_3D8D59E3961F7AFED81EA7B0C5DCAB0A\\_journals\\_ERM\\_ERM3\\_19\\_S1462399401003301a.pdf&cover=Y&code=c411c1bb1bf7ad428e851f47f408cbf](http://journals.cambridge.org/download.php?file=%2F27952_3D8D59E3961F7AFED81EA7B0C5DCAB0A_journals_ERM_ERM3_19_S1462399401003301a.pdf&cover=Y&code=c411c1bb1bf7ad428e851f47f408cbf)

[http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u02/u02\\_011.htm](http://www.nda.ox.ac.uk/wfsa/html/u02/u02_011.htm)

<http://www.dwp.gov.uk/publications/specialist-guides/medical-conditions/a-z-of-medical-conditions/ischaemic-heart-disease/>

<http://www.nhs.uk/Conditions/Coronary-heart-disease/Pages/Causes.aspx>

<http://publications.environment-agency.gov.uk/PDF/SCHO0195BJJW-E-E.pdf>  
<http://www.encyclo.co.uk/define/Deoxyuridine>  
<http://www.shetland.gov.uk/waste/documents/WhatIsSulphurDioxide.pdf>  
<http://www.biology-online.org/dictionary/Supernatant>  
<https://www.ccdrc.pt/>



# Anexos



## **Anexo A – Textos de partida (Ver CD)**

## **Anexo B – Tradução**

### **Capítulo 1**

### **A FUNÇÃO DO NARIZ NA SAÚDE E NA DOENÇA**

Ron Eccles

#### **1. Introdução**

O nariz está colocado estrategicamente na entrada das vias respiratórias, condicionando a entrada do ar inspirado, previamente à sua chegada aos pulmões, onde decorrem delicadas trocas gasosas. O adulto médio inala aproximadamente 10 a 20.000 litros de ar (cerca de 15 kg de ar) cada dia, o que ao todo, é muito mais do que a dose diária de comida e água. O nariz atua como um filtro efetivo e um purificador de gás, e muitas das partículas suspensas e dos gases solúveis no ar inspirado são depositados no nariz (Witek, 1993). A função de condicionamento do ar do nariz expõe o epitélio nasal a uma ameaça constante de irritação, danos e infecção, visto que o ar inspirado contém frequentemente poluentes, tais como o ozono e o dióxido de enxofre, e organismos patogénicos tais como vírus, bactérias, fungos e leveduras. O epitélio nasal tem uma grande capacidade para suportar os efeitos nocivos do ar inspirado, e as defesas nasais, em conjunto com a resposta imunitária, resistem e dominam a infecção. Neste capítulo, irei discutir como o nariz protege as vias aéreas inferiores dos efeitos nocivos do ar inspirado através da descrição dos mecanismos fisiológicos que defendem a via aérea. Irei também descrever, em termos gerais, os efeitos dos poluentes no nariz para ilustrar como a poluição do ar pode causar sintomas nasais e doença nasal.

#### **2. O Nariz como Defensor da Via Aérea**

O nariz defende as vias aéreas de várias formas; ao atuar como um condicionador de ar para aquecer, filtrar e humidificar o ar inspirado, para que o ar limpo que está totalmente saturado com vapor de água a uma temperatura de 37°C seja entregue aos pulmões; ao limpar partículas depositadas e gases dissolvidos no muco que é ingerido e, de seguida, removido pelo sistema digestivo; ao detetar substâncias potencialmente prejudiciais e ao iniciar reflexos respiratórios para desimpedir o nariz e prevenir a inspiração de substâncias para dentro dos pulmões; ao absorver e neutralizar gases solúveis que podem prejudicar os pulmões; ao neutralizar organismos infecciosos e ao prevenir infecções das vias aéreas inferiores. Estes mecanismos de defesa estão ilustrados na Fig.1 e serão discutidos abaixo de forma detalhada.

##### **2.1. Filtração de Partículas em Suspensão**

O nariz funciona como um filtro muito eficiente das partículas em suspensão, e a maioria das partículas ou são depositadas no nariz ou inspiradas e expiradas sem depósito respiratório. O mecanismo de filtração do nariz está relacionado em primeiro lugar com uma mudança súbita na direção do fluxo de ar nasal, visto que o fluxo de ar passa para cima através do vestíbulo nasal e depois gira 90° para entrar na cavidade nasal como mostra a Fig.2. A mudança súbita na direção do fluxo de ar nasal tende a girar as partículas em suspensão para fora do fluxo de ar principal e para cima da superfície no epitélio nasal. Em segundo lugar, há uma aceleração do fluxo de ar visto que ele passa através da região da válvula nasal, que é a parte mais estreita do nariz, e depois uma desaceleração do fluxo de ar, visto que a corrente de ar entra na cavidade nasal. As alterações na direção e na velocidade da corrente do ar ocorrem na mesma área do nariz ao nível da extremidade anterior da concha nasal inferior e a desaceleração do fluxo de ar neste ponto deposita partículas em cima do epitélio nasal.

Muito do esforço de respirar está relacionado com o filtro nasal, visto que a área da válvula nasal forma a área da secção transversal mais estreita de toda a via respiratória de cerca de 30 mm<sup>2</sup> (Cole, 1982a), e isto apresenta uma resistência considerável ao fluxo de ar nasal. A resistência das vias aéreas nasais contribui com até dois terços da resistência total das vias aéreas e os custos de

trabalho exigidos dos músculos respiratórios para mover o fluxo de ar através da área da válvula nasal é o preço que se paga para a filtração do ar inspirado.

A níveis muito baixos, o fluxo de ar nasal pode ser laminar mas, para a maior parte do ciclo respiratório, o fluxo de ar é turbulento, com maior turbulência durante a inspiração do que na expiração (Wheatley *et al.* 1991). O curso de torção do fluxo de ar nasal com alterações tanto na velocidade como na direção assegura que o fluxo de ar nasal é principalmente turbulento e isto é importante para o tratamento e mistura próprios do ar inspirado. Se o fluxo de ar nasal fosse principalmente laminar, então apenas a porção de ar em contacto direto com o epitélio nasal seria tratada pela troca de calor e de água.

A tendência para uma partícula em suspensão na corrente do ar ser depositada no nariz é determinada por fatores tais como o seu tamanho físico, forma, densidade e higroscopicidade. O tamanho físico, forma e densidade de uma partícula podem ser quantificados como o diâmetro aerodinâmico equivalente (DAE) de uma partícula. Assim, independentemente do tamanho, forma ou densidade, o seu DAE refere-se ao seu comportamento na corrente de ar, se fosse de densidade unitária, esférica e de diâmetro determinado. Portanto, uma partícula com um DAE de 5  $\mu\text{m}$  pode ser menor do que isto mas de uma densidade maior ou de uma forma diferente da esférica. Partículas com um DAE maior do que 180  $\mu\text{m}$  são virtualmente não-inspiráveis, enquanto uma proporção de partículas com um DAE menor do que esse serão inspiradas. Num DAE de  $\sim 30$ , 10 e 2,5  $\mu\text{m}$ , cerca de 50, 70 e 90% das partículas serão inspiradas. Durante a respiração nasal, a maior parte das partículas maiores que 15  $\mu\text{m}$  de DAE são depositadas no aparelho respiratório superior mas, com a respiração oral, algumas delas infiltrar-se-ão na traqueia. Partículas acima de 2,5  $\mu\text{m}$  de DAE são depositadas primeiramente na traqueia e nos brônquios, enquanto as abaixo de 2,5  $\mu\text{m}$  de DAE se infiltram predominantemente na região de troca gasosa dos pulmões (Andersen e Molhave, 1982).

## **2.2. Humidificação do Ar Inspirado**

A humidade do ar à nossa volta afeta a evaporação da água a partir da pele e do trato respiratório, e isto é importante para a termorregulação visto que a perda de calor da superfície do corpo é limitada quando a humidade do ar é elevada. Apesar do facto de as vias aéreas superiores condicionarem o ar inspirado aumentando a sua humidade para que o ar quando alcança os pulmões esteja saturado de água, sentimo-nos muitas vezes desconfortáveis quando a humidade do ar à nossa volta é elevada. Em parte, isto pode estar relacionado com a sensação de «calor e humidade» mas também pode estar relacionado com o facto de, por vezes, termos a sensação de «congestão nasal» quando se respira ar com humidade elevada, visto que o fluxo de ar nasal inspiratório não proporciona a mesma sensação de arrefecimento da respiração.

A humidade do ar inalado pode variar de 0,000002% até 4,5% em volume com os menores valores medidos em altitudes elevadas ou no planalto antártico, e os valores mais elevados nas regiões equatoriais perto de corpos de água rasos (Andersen e Molhave, 1982).

A capacidade das vias aéreas superiores para humidificar o ar inspirado é muito grande e a não secagem da membrana mucosa nasal é observada após uma exposição prolongada ao ar seco. O ar inalado atinge rapidamente a saturação de vapor de água à medida que passa através do nariz e das vias respiratórias superiores, de modo a que ao nível da traqueia esteja completamente saturado. Esta saturação do ar inalado é conseguida, apesar de uma larga variedade de temperaturas e humidade do ar ambiente (Cole, 1982b). A água necessária para a humidificação do ar inalado é fornecida principalmente pelas secreções glandulares nasais, embora não se saiba se existem quaisquer mecanismos de controlo a ligar a necessidade de água para o tratamento do ar e a proporção de secreção glandular. É possível que as alterações na osmolaridade da camada fina do fluido nasal controlem o movimento da água através do epitélio nasal e que haja equilíbrio entre a perda e a reposição de água no fluido nasal.

A humidificação do ar inspirado também pode influenciar a filtração de partículas desde o ar inspirado, uma vez que a hidratação das partículas higroscópicas pode causar inchaço e aumentar o seu DAE. A água é perdida a partir da superfície do epitélio nasal durante a inspiração, visto que contribui para a humidificação do ar inspirado e o epitélio nasal é arrefecido, uma vez que dá calor

tanto para o aquecimento do ar inspirado e por estar associado à evaporação da água. Durante a expiração, o ar quente e completamente saturado passa através das vias respiratórias nasais arrefecidas e alguma água pode ser recuperada do ar expirado pela condensação para o epitélio nasal arrefecido. Num clima frio, esta água condensada pode pingar do nariz.

Fig. 1. Tratamento do ar e mecanismos de defesa nasal.

O ar seco frio poluído é condicionado para aquecer o ar húmido limpo pelo nariz.

As partículas são depositadas no cobertor móvel de muco e os gases solúveis são absorvidos na camada de fluido que reveste o nariz.

Os nervos sensoriais monitorizam a composição do ar inspirado e desencadeiam reflexos protetores.

Os leucócitos circulantes iniciam respostas imunitárias específicas e não específicas a vírus e bactérias que se introduzem no epitélio nasal.

Ar frio seco poluído, partículas, gases, ar húmido quente limpo, cílios, muco, nervos sensoriais, epitélio nasal, sensação reflexos nasais, calor, água, sistema imunitário

Fig. 2. A filtração de partículas em suspensão ocorre na parte anterior do nariz onde o fluxo de ar muda de direção a 90° e desacelera visto que a corrente de ar sai da área da válvula nasal estreita para entrar na cavidade nasal.

A área sombreada representa o fluxo de ar nasal à medida que é canalizada através da área da válvula nasal.

### **2.3. O Nariz como Trocador de Calor**

O epitélio nasal tem uma rede complexa de vasos sanguíneos com um fluxo de sangue relativamente elevado, e o nariz atua como um trocador de calor para que numa larga variedade de temperaturas ambiente, a temperatura do ar inspirado seja levada à proporção da temperatura do corpo no momento em que deixa o nariz. Nos climas extremamente frios, pode haver um maior aquecimento do ar inspirado ao longo da traqueia de modo a que no momento em que o ar alcança os pulmões, a temperatura seja de 37°C (Cole, 1982b). Em condições laboratoriais temperadas, a temperatura do epitélio nasal é de cerca de 30°C imediatamente após a inspiração e eleva-se a 32°C imediatamente após a expiração e a temperatura do ar expirado é de 32°C.

### **2.4. Limpeza Mucociliar**

A camada fina de muco e água que cobre o epitélio nasal é de importância vital para a defesa nasal contra infeções e efeitos nocivos da poluição do ar. O manto de água e muco que cobre o epitélio nasal pode ser visto como uma faixa transportadora que captura e transporta continuamente partículas e gases dissolvidos desde o nariz até à nasofaringe onde o muco é engolido.

Na saúde, o epitélio ciliado do epitélio nasal está coberto por uma camada fina de fluido e muco. Os cílios batem no líquido periciliar e a revestir isto está uma camada de muco espesso e viscoso. É o muco em vez do líquido periciliar que é impelido a uma velocidade de 3-25 mm/min através da ação dos cílios que atingem uma taxa de 1000 vezes por minuto (Proctor, 1982). O muco não forma uma camada contínua que cobre o epitélio ciliado mas consiste em manchas irregulares que varrem o epitélio à medida que são impulsionadas ao longo da superfície.

Embora frequentemente nos refiramos ao fluido nasal como secreções nasais, apenas o componente derivado das glândulas nasais e das células caliciformes é realmente «segregado» no sentido em que é derivado de células glandulares. O fluido de revestimento das vias aéreas nasais é uma mistura de elementos derivados de quatro fontes (Eccles, 1983).

(1) Glândulas seromucosas dentro do epitélio nasal.

(2) Células caliciformes distribuídas ao longo da superfície do epitélio nasal.

(3) Plasma exsudado a partir de capilares e de veias dentro do epitélio nasal.

#### (4) Detritos celulares de leucócitos e de células epiteliais.

Para estas fontes do fluido de revestimento das vias aéreas, pode acrescentar-se também contributos das glândulas de Bowman do epitélio olfativo e das glândulas lacrimais através do canal nasolacrimonial. As glândulas seromucosas são encontradas no fundo do epitélio nasal e as secreções fluem na superfície do epitélio através de canais largos. Estas glândulas são innervadas pelas fibras nervosas parassimpáticas colinérgicas e a irritação nasal provoca uma secreção nasal aquosa profusa através do reflexo do nervo trigémeo. A irritação nasal associada com o pó inspirado ou no início de uma constipação provocam espirros, e uma secreção nasal aquosa atua como medida defensiva que ajuda a expelir e a limpar a fonte de irritação.

As células caliciformes são distribuídas por toda a superfície do epitélio respiratório e contêm grânulos de muco compostos por glicoproteínas de elevado peso molecular (mucina). As mucinas estão fortemente acumuladas nos grânulos intracelulares e a libertação de mucinas pode acontecer através de uma combinação de secreção merócrina e apócrina (Rogers, 1994). A descarga de muco ocorre numa questão de dezenas de milissegundos e os grânulos aumentam 100 vezes mais o seu tamanho enquanto contactam com o fluido de revestimento das vias aéreas. A descarga de muco ocorre como resposta a uma grande variedade de estímulos tais como gases irritantes, mediadores inflamatórios e de infeção, e há evidências de que a secreção está sob o controlo de terminações nervosas sensoriais através da libertação de neuropeptídeos (Kuo *et al.*, 1990).

Os capilares nasais e os seios venosos contêm poros pequenos ou fenestras no lado voltados para o epitélio nasal, e acredita-se que estes poros são a fonte de um plasma exsudado nasal (Grevers, 1993). Tem sido proposto que a exsudação de plasma é a primeira linha da defesa respiratória (Persson *et al.*, 1991). Na rinite, um dos principais componentes do fluido nasal pode ser devido a um derramamento de plasma a partir dos vasos sanguíneos nasais.

A limpeza mucociliar nasal pode ser determinada no homem ao colocar uma partícula de sacarina na extremidade anterior da concha nasal inferior e cronometrando o aparecimento de um sabor doce quando a sacarina alcança a faringe e é engolida. A taxa de limpeza mucociliar quando determinada pelo transporte de sacarina ou por outros métodos tem uma vasta gama normal e é citada entre 1-20 mm/min com uma média de 6 mm/min (Proetor, 1982) ou com um tempo de eliminação de 7-11 min (Moriarty *et al.*, 1991). Não é claro por que deveria haver uma gama tão grande de limpeza mucociliar em indivíduos saudáveis normais, mas isto pode estar relacionado com uma história prévia de infeção no aparelho respiratório superior que nem sempre é bem documentada em estudos sobre a limpeza mucociliar.

O líquido de revestimento das vias aéreas nasais tem um papel importante na defesa respiratória. As proteínas bacteriostáticas lactoferrina e lisozima inibem o crescimento das bactérias no nariz e os anticorpos secretores ajudam a prevenir e a limitar infeções virais. Mais recentemente, tem sido demonstrado que o líquido de revestimento das vias aéreas nasais contém antioxidantes tais como o ácido úrico e a glutatona que limitam os danos oxidativos dos poluentes do ar tais como o ozono (Cross *et al.*, 1994; Housley *et al.*, 1995).

### **2.5. Inervação do Nariz e Reflexos Nasais**

O nariz está situado de forma ideal na entrada do aparelho respiratório para tirar uma amostra da corrente do ar inspirado e para detetar irritantes químicos e físicos que podem danificar as vias aéreas. A inervação sensorial do nariz é fornecida principalmente pelos nervos olfativo e trigeminal (Eccles, 1982). Os nervos olfativos entram no nariz através da placa cribriforme e formam uma área olfativa distinta. A maioria dos nervos sensoriais para o epitélio nasal e para o vestíbulo nasal são fornecidos por dois ramos do nervo trigémeo, isto é, os nervos oftálmico e maxilar.

A área olfativa atua como um quimiorreceptor de longa distância, tirando amostras dos odores contidos no ar inspirado e dando-nos a nossa apreciação de comidas e perfumes, etc. Os nervos trigémeos proporcionam as sensações do tato, dor, calor, frio e comichão e também a sensação de fluxo de ar nasal percebida como uma sensação fresca na inspiração. Os nervos trigémeos são importantes para detetar a presença de poluentes tais como o amoníaco, o dióxido de enxofre, o

ozono e uma variedade de substâncias orgânicas tais como o mentol, a acetona e a piridina (Doty, 1975).

Os estímulos químicos ou físicos ao epitélio nasal podem iniciar reflexos respiratórios e cardiovasculares potentes através da estimulação dos nervos trigêmeos que pode resultar em expiração com apneia, oclusão da laringe e bradicardia. Estímulos suaves resultam em espirros e hipersecreção nasal (Eccles, 1982). Estas respostas reflexas protegem as vias aéreas inferiores da inalação de substâncias irritantes físicas e químicas. Os espirros podem ser iniciados por um número de fatores tais como estimulação mecânica do epitélio nasal, arrefecimento da pele, luz brilhante nos olhos, irritação do couro cabeludo perto da linha frontal do cabelo, estímulo com um extrato alergénico e por causas psicogénicas (Eccles, 1982; Leung e Robson, 1994).

Os nervos trigeminais no epitélio nasal iniciam os espirros e a hipersecreção associada com uma estimulação química e mecânica do epitélio nasal e com uma infeção do aparelho respiratório superior e alergia.

Os nervos trigeminais também podem ser responsáveis pela inflamação neurogénica associada com uma infeção nasal e alergia, visto que vários mediadores inflamatórios têm sido encontrados nestes nervos (Woodhead, 1994). O epitélio nasal é inervado tanto pelas fibras nervosas simpáticas como parassimpáticas que funcionam como ramos eferentes dos reflexos autonómicos nasais envolvendo as glândulas nasais e os vasos sanguíneos. As fibras parassimpáticas abastecem as glândulas nasais e as fibras simpáticas controlam o fluxo de sangue nasal e o enchimento de tecido erétil venoso.

### **3. Efeitos dos Poluentes no Nariz**

Os efeitos dos poluentes do ar no nariz são diversos e complexos visto que não são apenas dependentes da natureza e da concentração do poluente mas também da duração do período de exposição. A situação pode ser ainda mais complicada pela presença de uma mistura de poluentes e na presença de doenças infecciosas e alérgicas do nariz. É difícil de relacionar os estudos de laboratório em voluntários saudáveis que podem ser expostos a apenas um poluente por um curto período de tempo com a situação da vida real onde pode haver uma exposição crónica a uma grande variedade de poluentes do ar. A análise de todos os efeitos dos poluentes do ar no nariz em voluntários saudáveis e em pacientes com doença nasal ultrapassa o âmbito deste capítulo. Em vez disso, irei discutir em termos gerais como os poluentes exercem os seus efeitos no nariz.

Os efeitos dos poluentes no nariz podem ser divididos em efeitos físicos, químicos e biológicos conforme ilustrado na Fig. 3. Os efeitos físicos dos poluentes incluem os efeitos das partículas na limpeza mucociliar, onde o depósito de grandes quantidades de pó dentro do nariz pode sobrecarregar a capacidade da limpeza mucociliar e causar danos físicos às células epiteliais e a estimulação dos nervos sensoriais nasais. Os efeitos químicos dos poluentes incluem alterações no pH do fluido nasal e reações químicas com enzimas celulares, proteínas estruturais e ADN. Os efeitos biológicos dos poluentes envolvem o sistema imunitário onde os poluentes podem atuar como adjuvantes para resposta alérgica ou como antigénios que desencadeiam uma reação alérgica.

#### **Fig. 3.** Efeitos da poluição do ar no nariz

Os poluentes do ar exercem os seus efeitos no nariz através de interações físicas, químicas e biológicas com o epitélio nasal.

As interações físicas e químicas afetam: 1. limpeza mucociliar 2. nervos sensoriais 3. células epiteliais.

As interações biológicas estão com os leucócitos dentro do epitélio nasal e incluem a ativação do sistema imunitário e inflamação.

Físico e químico, biológico, cílios, muco, epitélio nasal, nervo sensorial

#### **3.1. Efeitos nos Nervos Sensoriais**

Como previamente mencionado acima, os nervos sensoriais que abastecem a cavidade nasal consistem em nervos olfativos e ramos dos nervos trigeminais que são responsáveis pela perceção dos químicos ambientais. Os recetores olfativos estão localizados no epitélio olfativo na parte

superior da parte posterior da cavidade nasal, enquanto as terminações nervosas trigeminais estão distribuídas por todo o epitélio nasal. Geralmente, acredita-se que a estimulação química dos recetores olfativos conduz a uma sensação de odor enquanto a estimulação química das terminações nervosas trigeminais conduzem a uma sensação de irritação (Silver, 1992). No entanto, o sistema trigeminal serve mais do que apenas a sensação de irritação, visto que a sensação fresca do fluxo de ar nasal é mediada pelos nervos trigeminais e podem haver interações complexas entre as sensações olfativas e trigeminais para dar o impacto sensorial global de um estímulo químico ao nariz.

Ao considerar a deteção de poluentes do ar pelo nariz, é provável que ambos os sistemas olfativo e trigeminal estejam envolvidos. Baixas concentrações de poluentes do ar podem dar uma sensação de um odor, e com o aumento da concentração, haverá uma sensação de irritação. O sistema trigeminal atua como um defensor na entrada do sistema respiratório e com o aumento das concentrações de um poluente haverá respostas graduadas, isto é, baixas concentrações de um poluente causam irritação nasal que pode causar entupimento nasal e congestão nasal e, talvez, levar a outras queixas não específicas tal como dor de cabeça; concentrações mais elevadas que resultarão no reflexo do espirro, secreção nasal e lágrimas nos olhos; e com várias concentrações elevadas, pode ser o início da inibição respiratória e uma diminuição da respiração e períodos de apneia (Eccles, 1982; Angell-James e De Burgh-Daly, 1969).

Os efeitos de uma exposição intensa aos poluentes tais como espirros e secreção nasal podem ser explicados como reflexos respiratórios que formam um componente importante de defesa respiratória ao prevenir ou limitar a exposição dos pulmões aos poluentes irritantes. Este tipo de resposta reflexa pode ser iniciada tanto pelas partículas como por poluentes do ar gasosos. A exposição crónica a níveis baixos de poluentes pode ter efeitos bastante diferentes que podem ser difíceis de relacionar a qualquer poluente específico tais como entupimento nasal, dor de cabeça e letargia que são associados frequentemente com poluentes domésticos e da chamada «síndrome do edifício doente» (Chester, 1993).

A interação dos poluentes com os nervos sensoriais trigeminais está associada a outros efeitos, além de uma sensação de irritação, reflexo de espirros e secreção. Os nervos trigeminais também participam no chamado «reflexo do axónio» e inflamação neurogénica que pode dar origem a uma inflamação nasal e hiperreatividade com sintomas de rinite. Os mecanismos envolvidos na inflamação neurogénica e na hiperreatividade nasal são ilustrados na Fig. 4.

Os poluentes estimulam as terminações nervosas trigeminais no epitélio nasal para iniciarem a irritação e os reflexos nasais, e estas respostas são acompanhadas por libertações locais de peptídeos das terminações nervosas tais como a substância P. Os peptídeos libertados das terminações nervosas sensoriais são conhecidos por taquicininas, e acredita-se que medeiam a inflamação neurogénica e a hiper-reatividade das vias aéreas (Maggi, 1993). A exposição a poluentes, tais como o ozono, pode causar inflamação neurogénica e hiper-reatividade nasal causando a libertação da substância P, seguida da libertação de histamina e da geração de prostaglandinas (Koto *et al.*, 1995). A substância P, a histamina e as prostaglandinas têm uma grande variedade de ações pró-inflamatórias que conduzirão à congestão nasal, espirros, secreção nasal e comichão. A histamina e as prostaglandinas também podem influenciar a sensibilidade das terminações nervosas trigeminais para aumentar a sua sensibilidade a estímulos tais como ar frio e iniciar uma condição de hiperreatividade. A exposição crónica a poluentes tais como o ozono pode causar rinite com hiperreatividade a estímulos de outra forma inócuos tais como o ar frio e perfumes, etc.

**Fig. 4.** Reflexo dos axónios dos nervos trigeminais e hiperreatividade nasal.

Os poluentes do ar estimulam os nervos sensoriais trigeminais através de ações físicas e químicas para causar uma sensação de irritação nasal e reflexos nasais protetores tais como espirro e secreção nasal.

As terminações nervosas trigeminais libertam substância P que inicia a inflamação neurogénica e a libertação de histamina a partir dos mastócitos.



Prostaglandinas e histamina interagem com as terminações nervosas trigeminais para causar uma condição de hiperreatividade nasal.

Efeitos físicos e químicos dos poluentes do ar nos nervos sensoriais, epitélio nasal, substância P, inflamação neurogênica, prostaglandinas, sensação de irritação nasal, espirros, secreção, libertação de histamina dos mastócitos

### **3.2. Efeitos na Limpeza Mucociliar**

Estudos sobre os poluentes do ar têm demonstrado que uma grande variedade de poluentes, tais como poeiras, fumo do tabaco, dióxido de enxofre, cádmio, níquel, etc. causam uma diminuição na velocidade da limpeza mucociliar (Leopold, 1992; Holt, 1996). Não é claro se a diminuição da limpeza mucociliar é causada por uma diminuição da frequência de batimento ciliar ou algum efeito na secreção de muco nasal, ou uma alteração na profundidade ou composição do líquido periciliar. O fumo do cigarro e o dióxido de enxofre podem ter efeitos diretos nos cílios, enquanto os metais pesados tais como o cádmio e o níquel podem influenciar o metabolismo das células epiteliais e a disponibilidade do ATP para a energia necessária para o batimento dos cílios (Leopold, 1992; Riechelmann *et al.*, 1994).

### **3.3. Efeitos na Células Epiteliais**

Os poluentes podem sobrecarregar a limpeza mucociliar nasal e causar danos físicos e químicos às células epiteliais nasais. As perfurações do septo são vistas em indivíduos expostos ao arsénico e ácidos no ar, e carcinomas do nariz e dos seios paranasais têm sido associados a empregos nas indústrias de madeira, couro e níquel (Leopold, 1994). A exposição crónica a poluentes pode resultar numa condição de inflamação crónica e isto irá predispor o carcinoma ao estimular uma troca mais rápida de células epiteliais nasais e expondo células a danos oxidativos como parte do processo inflamatório.

### **3.4. Efeitos no Sistema Imunitário**

Poeiras poluentes podem conter materiais biologicamente ativos tais como alergénios, bactérias, endotoxinas bacterianas e fungos. A exposição crónica a alergénios pode resultar em rinite alérgica, sazonal ou perene, associada ao pólen ou aos alergénios ácaros do pó doméstico. A exposição ao pó em situações industriais, tal como partículas de pó, pode resultar numa resposta IgE específica em indivíduos sensíveis (Leopold, 1994). Alguns poluentes tais como o fumo do cigarro e a fibra de vidro têm demonstrado ser não antigénicos. No entanto, é possível que os poluentes que não têm atividade antigénica possam influenciar a resposta imunitária nasal. Partículas de motor diesel podem atuar como um adjuvante para a produção de anticorpos IgE e fornecer uma ligação entre a poluição industrial e a rinite alérgica (Muranaka *et al.*, 1986; Takafuji *et al.*, 1987). Mesmo que os poluentes não atuem como adjuvantes, eles podem aumentar a incidência de rinite alérgica causando uma inflamação crónica do epitélio nasal e causando um aumento da presença de leucócitos que podem predispor respostas imunitárias inapropriadas contra antigénios inofensivos tais como o pólen.

O mecanismo de defesa natural da limpeza mucociliar pode ser esmagado pelas concentrações elevadas de pó no ambiente, e se as partículas de pó tiverem bactérias ou endotoxinas bacterianas, então uma resposta sistemática de febre pode aparecer e pode haver um aumento da incidência de rinite e sinusite bacterianas.

### **3.5. Rinite e Poluição do Ar**

O nariz tem uma grande capacidade de limpar o ar inspirado mesmo sob condições extremas de poluição com concentrações elevadas de partículas e gases industriais. O depósito de partículas no nariz expõe o epitélio nasal ao risco de infeção e embora geralmente o nariz seja a parte do corpo mais afetada, ele tem uma grande capacidade para resistir à infeção. A rinite infecciosa associada

com os sintomas familiares da constipação normal é provavelmente a mais comum das doenças humanas, com a maioria dos adultos a sofrerem um ou dois períodos de infecção sintomática cada ano e as crianças a sofrerem entre 7 a 10 crises de sintomas cada ano (Johnston e Holgate, 1996). A rinite alérgica tem também uma elevada incidência, com as taxas de incidência na Europa cotadas entre 6 a 31% (Smith, 1999).

Tem havido muitos debates quanto a se tem ou não havido um aumento das doenças alérgicas das vias respiratórias tais como a asma e a rinite alérgica nos últimos 20 anos e sobre o papel da poluição do ar na doença alérgica das vias respiratórias (Wuthrich, 1989). É agora geralmente aceite que tem havido um aumento da incidência da alergia nasal, e um estudo na Austrália relatou um aumento da incidência de 22% para a rinite alérgica sazonal entre o período de 1981 e 1990 (Smith, 1999). É ainda controverso se o aumento da incidência da rinite alérgica é devido a alterações na comunicação de métodos ou está relacionada com a poluição ou com uma diminuição na incidência de doenças infecciosas.

Não há dúvida de que uma exposição a concentrações elevadas de poluentes do ar causa respostas nasais tais como irritação nasal, espirros, secreções nasais, etc. como parte de uma resposta de defesa nasal não específica. No entanto, é muito mais difícil determinar a função da exposição crónica ou intermitente a baixos níveis de poluentes do ar no desenvolvimento da alergia nasal e suscetibilidade à infecção nasal. Algumas pessoas acreditam que a exposição crónica a poluentes do ar pode predispor ao desenvolvimento da doença alérgica mas este cenário é complicado por alterações na incidência de doenças infecciosas tais como a tuberculose que também pode ter um impacto na incidência da doença alérgica (Cookson e Moffatt, 1997; Shirakawa *et al.*, 1997).

#### **4. Resumo**

O nariz atua como um filtro efetivo que condiciona ar inspirado antes da troca gasosa nos pulmões, e uma grande parte das poeiras e gases poluentes inalados são removidos do ar inspirado durante a sua passagem através do nariz. Embora o epitélio nasal seja notavelmente resistente aos efeitos prejudiciais do ar inspirado, a exposição a poluentes do ar pode resultar numa inflamação nasal e rinite. Uma diminuição da taxa da limpeza mucociliar é um efeito comum dos poluentes do ar, e que pode predispor a lesões e doenças infecciosas e alérgicas.

## **CAPÍTULO 2**

### **EFEITOS CARDIOVASCULARES DAS PARTÍCULAS**

Helen C. Routledge and Jon G. Ayres

#### **1. Introdução**

É hoje comumente aceite que a poluição do ar exerce efeitos negativos sobre a saúde. No entanto, uma descoberta notável que surgiu a partir de uma grande quantidade de investigação nesta área durante a última década é que pacientes com doença cardiovascular podem ser aqueles que correm maior risco ao inalarem ar poluído. Estudos de séries temporais, que modelam a relação entre os níveis diários de poluentes do ar e consequências de saúde, têm demonstrado consistentemente uma associação tanto entre a mortalidade por todas as causas como pelas admissões hospitalares e níveis ambientais de uma série de produtos. Esta associação tem sido observada entre cidades com fontes de poluição, climas e estruturas populacionais diferentes em diversos países. Os efeitos são observados principalmente em idosos e indivíduos com doenças crónicas. A meta-análise dos dados disponíveis, que envolvem uma reexaminação rigorosa dos métodos estatísticos utilizados, confirmou que os aumentos observados na mortalidade são independentes dos efeitos de fatores de confusão. Em média, por cada aumento de  $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$  de PM10 há um aumento de cerca de 1% na mortalidade cardiovascular, todos os dias (Schwartz, 1994).

Apesar da abundância de dados epidemiológicos que suportam esta relação, foi necessário desenvolver um mecanismo biológico que permite compreender os processos evoluídos. Embora seja intuitivamente lógico que a poluição do ar pode afetar pacientes com doenças pulmonares, um mecanismo para um efeito em pacientes com doenças cardíacas não foi imediatamente evidente até que duas hipóteses foram avançadas em meados dos anos 1990. A investigação em torno destas

hipóteses, além de fornecer evidências de apoio para ambas, também informou sobre a identificação de poluente(s) específico(s) responsáveis e as populações suscetíveis em risco. O caminho causal é agora mais claro, embora muitas questões permaneçam.

## **2. Epidemiologia**

### **2.1. *Poluição do Ar e Mortalidade***

A associação entre a poluição do ar e a mortalidade total diária foi estabelecida por mais de 200 séries temporais de áreas geograficamente distintas (ver Schwartz, 1994 e Dockery, 2011 para meta-análises e revisão de evidências). Na Europa, o projeto APHEA (Air Pollution and Health, a European Approach - Poluição do ar e Saúde, uma abordagem europeia) tentou quantificar os efeitos, a curto prazo, da poluição do ar na saúde, utilizando uma metodologia comum para recolher dados de 15 cidades europeias com uma população total superior a 25 milhões (Katsouyanni *et al.*, 1995). Nas cidades da Europa Ocidental, um aumento de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  em  $\text{SO}_2$  (nível anual do Reino Unido):  $20\text{-}66 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) foi associado com um aumento de 0,6% na mortalidade por todas as causas diárias, sendo o valor correspondente para  $\text{PM}_{10}$  de 0,4% (Katsouyanni *et al.*, 1997). Efeitos similares na mortalidade por todas as causas foram demonstrados no U.S. 20 Cities Study (Samet *et al.*, 2000). O aumento estimado na taxa relativa de morte por todas as causas, numa população de mais de 50 milhões, foi de 0,51% para cada aumento no nível das  $\text{PM}_{10}$  de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

### **2.2. *Poluição do Ar e Mortalidade Cardiovascular e Morbidade***

#### ***Mortalidade***

Uma percentagem significativa da mortalidade total no mundo ocidental é atribuível à doença cardiovascular onde a doença isquêmica do coração é a principal causa de mortalidade em homens com mais de 45 anos e em mulheres com mais de 65 anos. Consequentemente, sabendo que a poluição do ar foi associada com a mortalidade por todas as causas, era lógico considerar se este efeito foi mediado, em parte, através da doença cardíaca. Vários estudos de séries temporais consideraram especificamente as relações entre a mortalidade de causas cardiovasculares e respiratórias e os aumentos dos níveis de poluentes ambientais (Tabela 1).

Estes dados sugerem que embora os riscos relativos de mortes relacionadas com a poluição sejam maiores para as causas respiratórias do que para as cardíacas, por causa do tamanho da população em risco, os números atuais de mortes são maiores para as doenças cardiovasculares (Dockery, 2001).

Além das séries temporais, os dados de análise de sobrevivência derivados de estudos de coorte de grupos de alto risco de mortalidade cardiovascular deram mais peso à evidência para um efeito cardiotóxico dos poluentes do ar. Goldberg, por exemplo, descreveu a mortalidade diária a aumentar linearmente, com o aumento da concentração de partículas ambientais, para os indivíduos que tiveram doença coronária arterial e insuficiência cardíaca sugestiva (Goldberg *et al.*, 2001). Os dados que descrevem as consequências das intervenções que conduzem a alterações na composição de poluentes ambientais também confirmaram que as diminuições nas partículas e no dióxido de enxofre estão associadas a benefícios de saúde cardiovascular imediatos e a longo prazo. Após a proibição da venda de carvão na cidade de Dublin em setembro de 1990, Clancy e os seus colegas descobriram uma redução nas taxas anuais de morte cardiovascular de 10,3% associada a uma redução na concentração de fumo preto de  $35,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Clancy *et al.*, 2002). Em Hong Kong, uma restrição introduzida durante um fim de semana, que exigia que todas as centrais elétricas e veículos convertessem a baixo o enxofre nos combustíveis, levou a um declínio imediato nas mortes por todas as causas de 2,1% e nas mortes por causas cardiovasculares de 2,0% (Hedley *et al.*, 2002). Há também provas da configuração do trabalho nas quais os indivíduos que estão envolvidos na exposição ocupacional a partículas têm um risco acrescido de doença coronária arterial (Sjogren, 1997).

Assim, as relações entre a mortalidade cardiovascular e a poluição do ar têm sido repetidamente demonstradas. No entanto, as causas exatas destas mortes têm sido mais difíceis de determinar. A maioria dos estudos de séries temporais descreve os efeitos de acordo com categorias nítidas confiando em análises retrospectivas de codificação de rotina tanto para as admissões como para a mortalidade. No episódio do smog na Alemanha em 1985, as mortes e internamentos foram codificados mais precisamente com base na classificação internacional de doenças (CID-9) em 94% dos casos (Wichmann *et al.*, 1989). As mortes por insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral aumentaram significativamente nas áreas poluídas em comparação com as áreas de controlo. Neste estudo, estes aumentos foram ainda mais marcados do que aqueles devido a doenças respiratórias.

**Tabela 1.** Resumo de estudos de séries temporais dos efeitos da poluição do ar na mortalidade.

Mais recentemente, Hoek *et al.* estudaram as associações entre as variações diárias na poluição do ar e as causas de morte cardiovascular específicas nos Países Baixos durante 8 anos. Foram calculadas estimativas de efeito de 1 a 99 aumentos percentuais em cada poluente, para partículas equivalentes a um aumento de  $80 \mu\text{g} / \text{m}^3$  de  $\text{PM}_{10}$  numa média de 7 dias. Os efeitos foram significativos para a mortalidade cardiovascular total (RR da mortalidade: 1,012 para  $\text{PM}_{10}$ , 1,029 para  $\text{SO}_2$ , 1,055 para  $\text{O}_3$ ), enfarte do miocárdio e outra morte por doença isquémica do coração (RR da mortalidade 1,005 para  $\text{PM}_{10}$ , 1,015 para  $\text{SO}_2$ , 1,026 para  $\text{O}_3$ ), mas foram mais vinculados (3 vezes mais elevado para todos os poluentes exceto o ozono) nas mortes por insuficiência cardíaca e arritmia (Hoek *et al.*, 2001).

#### *Admissões hospitalares*

Conclusões semelhantes podem ser traçadas a partir dos dados de admissões hospitalares por doença cardiovascular (Tabela 2). A segunda fase do projeto APHEA utilizou dados recolhidos de oito cidades europeias e encontrou um aumento de 1,1% nas admissões para cardíacos de todas as idades, e um aumento de 1,3% nas admissões para cardíacos com mais de 65 anos para um aumento de  $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$  em  $\text{PM}_{10}$  (Le Tertre *et al.*, 2002). No Reino Unido, descobertas de uma análise de séries temporais de Londres foram consistentes com 1 em cada 50 enfartes do miocárdio tratados em hospitais de Londres sendo desencadeados pela poluição do ar exterior (Poloniecki *et al.*, 1997). Uma revisão sistemática dos dados preparada pelo COMEAP (The Committee on the Medical Effects of Air Pollutants, UK Department of Health, Comissão sobre os efeitos médicos dos poluentes do ar, departamento de saúde do Reino Unido) estimou que uma redução de  $10 \mu\text{g} / \text{m}^3$  numa concentração média de  $\text{PM}_{10}$  de 24 horas estaria associada a uma redução de 0,8% de internamentos cardiovasculares (Anderson e Atkinson, 2001). Assim, ao longo do Reino Unido, os níveis elevados de poluição ambiental podem ser responsáveis por pelo menos 6000 internamentos cardiovasculares por ano (Poloniecki *et al.*, 1997). A relação específica entre a poluição do ar e o enfarte do miocárdio foi reforçada recentemente pelas descobertas do Estudo dos determinantes do enfarte do miocárdio (Peters *et al.*, 2001). Esta investigação multicentro de caso cruzado sugeriu que uma elevação transitória na concentração de partículas finas (aumento de  $25 \mu\text{g} / \text{m}^3 \text{PM}_{2.5}$ ) a níveis ainda inferiores dos padrões da qualidade do ar corrente, estava associada a um aumento do risco (taxa de probabilidade 1,48) do enfarte do miocárdio (EM) dentro de 1 a 2 horas. Além disso, concentrações elevadas de 24 horas de partículas finas foram também associadas a um risco elevado (taxa de probabilidade de 1,69) de EM. Os resultados nos dois períodos de tempo foram independentes e aditivos, sugerindo a possibilidade de dois mecanismos possivelmente independentes.

**Tabela 2.** Resumo de estudos de séries temporais dos efeitos da poluição do ar nas admissões hospitalares.

### *Arritmias*

Em 1985, as admissões de arritmia relacionadas com o smog na Alemanha tiveram um aumento de 50% comparado com os períodos de antes e depois do smog (Wichmann *et al.*, 1989). Um estudo de painel realizado por Peter *et al.* acrescentou um peso adicional à hipótese de que um aumento na arritmia cardíaca contribui para o aumento da mortalidade associada a aumentos nos níveis de poluição ambiental (Peters *et al.*, 2000). Em 100 pacientes com desfibriladores cardioversores implantáveis em Boston, E.U.A, foram relacionados episódios de desfibrilhação à poluição do ar diária. A frequência das descargas do desfibrilador mostrou uma correlação significativa com os níveis elevados de PM<sub>10</sub> e PM<sub>2,5</sub>, com um intervalo de tempo de 2 dias e uma associação com níveis de NO<sub>2</sub> no dia anterior.

Num subgrupo de pacientes que tiveram pelo menos 10 intervenções para tratar a arritmia ventricular, as probabilidades de uma descarga triplicaram com um aumento no NO<sub>2</sub> desde o 5º para o 95º percentil, e aumentou em 60% para o equivalente crescimento em PM<sub>2,5</sub>.

### **2.3. Poluentes Implicados nos Efeitos na Saúde Cardiovascular**

Enquanto as partículas finas e ultrafinas, derivadas predominantemente da combustão de combustíveis fósseis, têm sido forte e constantemente associadas à mortalidade cardíaca, ainda há questões em torno da importância dos poluentes do ar gasosos. Há uma evidência considerável de que os níveis de dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>) estão associados tanto à mortalidade como às hospitalizações por doença cardiovascular (ver Tabelas 1 e 2). No estudo do Michigan, por exemplo, um aumento no SO<sub>2</sub> de 18 ppb (aumento interquartil) foi associado a um RR de 1,014 nas hospitalizações por doença isquêmica do coração. No entanto, num número de estudos, os efeitos da mortalidade do SO<sub>2</sub> tornam-se insignificantes após controlar as partículas (Schwartz e Morris, 1995; Schwartz e Dockery, 1992). O dióxido de azoto (NO<sub>2</sub>), o monóxido de carbono (CO) e o ozono (O<sub>3</sub>) têm sido associados em análises de séries temporais (ver Tabelas 1 e 2) à mortalidade e hospitalizações cardiovasculares. Está ainda por determinar se o NO<sub>2</sub> e o CO, ambos bons marcadores da poluição gerada por veículos, estão a atuar como agentes primários ou são meramente marcadores substitutos para outro poluente. Se for este último, o mais provável é outra métrica para partículas tais como números de partículas ou área de superfície.

## **3. Mecanismos Potenciais**

Com o objetivo de mostrar que estas associações são casuais, são necessários mecanismos plausíveis de ação. Surgem cada vez mais evidências de dois mecanismos interligados possíveis pelos quais baixas concentrações de poluentes no ar inspirado podem ter efeitos cardiovasculares adversos graves.

(1) *Inalação e acesso intersticial de finas partículas* podem provocar uma resposta inflamatória nos pulmões, com a consequente libertação de citocinas pró-trombóticas e inflamatórias na circulação. Uma resposta de fase aguda sistémica desta natureza colocaria os indivíduos com ateroma coronário a um risco elevado de rutura da placa e trombose.

(2) *O controlo cardíaco autónomo* pode ser afetado pela exposição a partículas ou a gases poluentes, levando a um risco elevado de arritmia em pacientes suscetíveis.

### **3.1. A Hipótese Inflamatória**

Uma resposta inflamatória sistémica à poluição do ar particulada foi sugerida inicialmente em 1995 por Seaton, que postulou que tal resposta podia precipitar eventos coronários agudos como resultado de um aumento da coagulabilidade do sangue (Seaton *et al.*, 1995). Desde então, as relações entre a inflamação sistémica, o estado trombofílico e os eventos coronários adversos em pacientes com doença coronária arterial foram bem estabelecidas (Ferreiros, 1999; Biasucci, 1999).

### *A teoria inflamatória da aterosclerose*

No passado, acreditava-se que a aterosclerose conduzia gradual e progressivamente à oclusão completa de uma artéria causando eventos coronários agudos. Agora entendemos que a ruptura de uma placa aterosclerótica não estenótica mas vulnerável leva a uma síndrome coronária aguda. O tamanho de uma placa e a sua capacidade de causar estenose e sintomas de angina não está relacionada com a sua estabilidade. Em vez disso, as placas que estão propensas a romper-se têm traços histológicos característicos de uma capa fibrosa fina, numerosas células inflamatórias e um núcleo lipídico substancial. Uma ruptura física de tal placa permite a circulação de fatores de coagulação e que estes entrem em contacto com o material trombogénico no núcleo lipídico, instigando assim a formação de um potencial trombo de oclusão. Muita evidência envolve agora inflamação com acumulação de células mononucleares ativadas na afinação da capa fibrosa e na ruptura da placa aterosclerótica vulnerável. A inflamação dentro da placa pode resultar da acumulação de lípidos, stress oxidante e agentes infecciosos, ou de estímulos pró-inflamatórios de sítios distantes de infeção ou inflamação. A maioria das pesquisas recentes têm-se focado em meios de reduzir a inflamação e, assim, estabilizar as placas, e pouca atenção tem sido dada a possíveis estímulos ambientais que podem aumentar a inflamação e a probabilidade de ocorrer uma síndrome coronária aguda.

#### *Inflamação e trombogénese*

Além disso, é cada vez mais conhecida a contribuição da inflamação para a aterotrombose e o envolvimento direto das citocinas inflamatórias na ativação das vias de coagulação. A geração de trombina é iniciada pela complexação do fator tecidual, expressado na superfície dos monócitos e células endoteliais com o fator VII da via extrínseca. A geração de trombina ativa então as plaquetas além de causar a formação de fibrina. As citocinas inflamatórias, incluindo o fator de necrose tumoral alfa e interleucinas-1, estimulam a libertação de fator de tecido dos monócitos e das células endoteliais, facilitando assim a produção de trombina. Além disso, estas citocinas prejudicam a fibrinólise ao provocarem a libertação do inibidor do ativador do plasminogénio e o inibidor da fibrinólise ativável pela trombina e reduzindo as concentrações de complexos de proteína C ativada. Dentro da cadeia bioquímica complexa de eventos que ocorrem durante a formação do coágulo, a via de coagulação, por sua vez, ativa os mediadores inflamatórios. O fator X ativado da via comum, por exemplo, estimula a síntese e a libertação de interleucina-6 e 8 (Becker, 2002). Assim, pode ser visto que qualquer influência externa que resulte em aumentos da circulação de citocinas inflamatórias pode não só aumentar o risco de ruptura da placa como também ajuda a iniciar e perpetuar a trombose resultante.

#### *Evidência epidemiológica para uma resposta inflamatória sistémica a poluentes do ar*

De acordo com que está acima, aumentos na circulação de marcadores da inflamação sistémica têm sido associados ao risco de eventos coronários e morte cardíaca em estudos de observação. Níveis elevados de proteína C reativa (PCR) preveem o risco de instabilidade e morte, não só em pacientes com angina estável e angina instável mas também em indivíduos assintomáticos (Biasucci, 1999; Zebrack *et al.*, 2002). Análises de amostras de sangue armazenadas dos indivíduos recrutados para grandes estudos epidemiológicos por outras razões revelaram evidências para uma resposta inflamatória sistémica causada pela exposição a poluentes do ar. Aumentos na PCR e na viscosidade do plasma (amplamente determinada pela concentração de plasma fibrinogénio que é também um marcador de risco cardiovascular) ocorreram em associação com altos níveis de poluição de partículas em estudos que envolveram perto de 4000 adultos saudáveis (Peters *et al.*, 2001). Durante um episódio de poluição do ar que ocorreu durante o período do estudo, as probabilidades de observar concentrações de PCR acima do percentil 90 aumentaram 3 vezes, e a taxa de probabilidade para a viscosidade do plasma acima do percentil 95 da distribuição foi de 3,6 nos homens e 2,3 nas mulheres (Peters *et al.*, 2001). No entanto, isto não significa necessariamente que o mesmo efeito ocorreria em populações expostas cronicamente a níveis mais baixos dos mesmos poluentes.

#### *Iniciação da resposta inflamatória*

Após estas observações epidemiológicas, o trabalho experimental começou a investigar como uma resposta inflamatória sistêmica pode ser iniciada e amplificada após a exposição a poluentes. Proteínas de fase aguda em circulação tais como as PCR são produzidas por hepatócitos, e a viscosidade do plasma está dependente dos níveis das proteínas no plasma tais como o fibrinogênio que aumenta com a inflamação. O aumento da expressão dos genes que codificam as proteínas de fase aguda é acionada pelas citocinas tais como as interleucinas-6 que são produzidas por macrófagos ativados e outras células sanguíneas mononucleares.

Trabalho *in vitro* e estudos de exposição em animais demonstraram que esta sequência de eventos podia ser desencadeada por uma lesão pulmonar em resposta a poluentes do ar. As partículas finas são capazes de penetrar o epitélio alveolar (Donaldson e MacNee, 1998), onde podem causar inflamação local e stress oxidativo através de vários mecanismos tais como toxicidade direta às células dos pulmões, estimulação dos macrófagos alveolares para secretar citocinas que recrutam células polimorfonucleares causando danos adicionais (Donaldson, 2000). Ratos expostos a partículas *in vivo* desenvolveram lesões pulmonares significativas, como evidenciado nos aumentos de neutrófilos e linfócitos no líquido de lavagem brônquica, e por avaliação histológica do tecido do pulmão (Dye *et al.*, 2001). As células epiteliais alveolares humanas expostas a partículas derivadas de combustão *in vitro* (embora em concentrações elevadas) libertaram citocinas pró-inflamatórias tais como IL-6, IL-8 e TNF-alfa (Veronesi *et al.*, 1999; Jimenez *et al.*, 2002). A secreção da citocina nestes modelos de células é precedida pela ativação do fator de transcrição redox-sensitivo fator nuclear kappa B (Kennedy *et al.*, 1998; Shukla *et al.*, 2000) e é inibida pelo captador de radicais livres N-acetil-L-cisteína (Quay *et al.*, 1998).

A confirmação destes resultados nos humanos tem sido proporcionada por Salvi e colegas (Salvi *et al.*, 1999), que expuseram 15 voluntários saudáveis ao escape do diesel ([PM<sub>10</sub>]:300 µg/m<sup>3</sup>, [NO<sub>2</sub>]: 1,6ppm, [CO]: 7,5 ppm) por uma hora e descobriram um aumento de células inflamatórias tanto na lavagem brônquica como nas biópsias brônquicas quando comparado com a exposição ao ar nos mesmos indivíduos. Seis horas após a exposição ao diesel, houve um aumento significativo nos neutrófilos, mastócitos, linfócitos T e um aumento na expressão das moléculas de adesão endoteliais ICAM-1 e VCAM (implicadas no recrutamento de leucócitos), quando comparado com o ar ou com a exposição ao NO<sub>2</sub> sozinho. No entanto, estas descobertas podem também ser interpretadas como o NO<sub>2</sub> a exercer um efeito adjuvante na resposta inflamatória, sugerindo-se ser devido às partículas. Os escapes do diesel também aumentaram a transcrição do gene das citocinas e das quemoquinas no tecido brônquico (Salvi *et al.*, 2000).

Nos animais, amostras de partículas ambientais recolhidas e depois administradas através de instilação intratraqueal permitiu aproximar a investigação das propriedades específicas das partículas transportadas pelo ar que podem ser responsáveis por causar estas respostas inflamatórias locais (Costa e Dreher, 1997). O grau de stress oxidativo e a libertação de citocinas verificou-se repetidamente estarem relacionados com o tamanho, área da superfície e com a transição do teor de metal das partículas (Frampton *et al.*, 1999; Ghio *et al.*, 2000). Recentemente, utilizando um modelo de rato de exposição a curto prazo a partículas ambientais concentradas, demonstrou-se stress oxidativo significativo através de *in situ* quimioluminescência tanto no pulmão como no coração. Os aumentos nos níveis de oxidantes foram também desencadeados por partículas de cinza volante de óleo residual mas não por carbono negro dos aerossóis por si só, o que sugere que o núcleo de carbono do aerossol ambiente não é um contribuinte ativo à inflamação (Gurgueira *et al.*, 2002). O aumento da geração de oxidantes pulmonares foi associada à transição do teor de metal da exposição, nomeadamente ferro, manganês, cobre e zinco; ao passo que no coração, a inalação de partículas que contêm alumínio, silício e titânio foram associadas de uma forma mais próxima à produção de oxidantes (Gurgueira *et al.*, 2002).

#### *Evidência experimental para a geração de uma resposta inflamatória sistêmica após a exposição à poluição do ar*

Experiências com animais têm sugerido que após a indução da inflamação pulmonar suave através da exposição repetida a partículas, logo ocorrem o aumento das taxas de produção e a libertação de leucócitos polimorfonucleares da medula óssea para o sangue periférico. A magnitude destas

alterações foi relacionada com a percentagem dos macrófagos alveolares que contêm partículas. A instilação de sobrenadantes de macrófagos alveolares humanos, que foram incubados com PM<sub>10</sub> em pulmões de coelho, induziram alterações semelhantes na medula óssea dos animais. Esta resposta inflamatória sistémica não foi observada após a instilação do sobrenadante de macrófagos não estimulados (Mukae *et al.*, 2000).

Na sequência das exposições controladas ao escape do diesel em humanos, Salvi e os seus colegas descobriram aumentos significativos nos neutrófilos no sangue periférico em 6 horas (Salvi *et al.*, 1999), demonstrando que uma exposição intensa a escape de diesel de curto prazo produz inflamação pulmonária, seguida de uma resposta inflamatória sistémica bem definida e marcada. Juntamente com os dados dos animais, estes resultados sugerem que a inalação de partículas conduz a uma libertação de citocinas das células inflamatórias no pulmão, que por sua vez estimula a libertação de neutrófilos da medula óssea e a sua passagem do sangue de volta para os tecidos das vias aéreas. A exposição intensa ao escape de diesel foi também associada a uma trombocitose significativa (Salvi *et al.*, 1999), outro marcador da resposta de fase aguda, e num protocolo semelhante, Delvin e os seus colegas descobriram que a exposição a partículas ambientais concentradas produziu uma inflamação pulmonar leve, seguida de um aumento de fibrinogénio no plasma (Ghio *et al.*, 2000). Até à data, estudos controlados de exposição em humanos não foram efetuados para confirmar uma subida aguda na PCR ou na viscosidade do plasma, em resposta a poluentes específicos.

#### *Consequências cardiovasculares da resposta inflamatória aos poluentes do ar*

Embora a evidência direta não esteja ainda disponível nos humanos, esta resposta inflamatória a partículas poluentes pode resultar tanto na desestabilização das placas ateroscleróticas como na indução de trombogénese. Coelhos expostos a poluição particulada mostraram uma resposta inflamatória sistémica com aumentos na circulação de leucócitos polimorfonucleares e evidência de estimulação da medula óssea. De acordo com a hipótese acima de placas ateroscleróticas nestas PM<sub>10</sub>, animais expostos mostram mais características de instabilidade quando comparados com placas no suposto grupo exposto (capas finas de placas, presença de células inflamatórias, menos células do músculo liso) (Suwa *et al.*, 2002). A trombose coronária, em resposta direta aos poluentes inalados, é mais difícil de demonstrar experimentalmente e a evidência indireta de um estado pró-coagulante contando com a concentração de fibrinogénio circulante falhou em fornecer provas conclusivas. Num estudo transversal de 2 anos em Londres, dados sobre as concentrações de fibrinogénio no plasma em mais de 7000 trabalhadores de escritório foram combinados com os dados de poluição do ar. Um aumento nas 24h da concentração média de NO<sub>2</sub> ou CO durante o dia anterior a partir do 10º percentil até ao 90º percentil foi associado a uma concentração de fibrinogénio 1,5% mais elevada (Pekkanen *et al.*, 2000). Desde então, Ghio e os colegas observaram aumentos na circulação de fibrinogénio, após a exposição em câmara a partículas ambientais concentradas (Ghio *et al.*, 2000), mas num terceiro estudo, amostras de sangue recolhidas ao longo de 18 meses de 112 indivíduos revelaram uma correlação negativa entre medidas de partículas ambientais e níveis de fibrinogénio (Seaton *et al.*, 1999). Descobriu-se previamente que as concentrações de fibrinogénio estavam relacionadas negativamente com as temperaturas ambientais (Stout e Crawford, 1991) e é provável que tenha um impacto significativo nos resultados de tais estudos de observação.

#### *Partículas em circulação*

Enquanto a maior atenção se focou na suposição de que a inflamação pulmonar local após a exposição à poluição é o único gatilho da resposta inflamatória sistémica observada, uma hipótese alternativa é a de que as próprias partículas ultrafinas podem atravessar a barreira alvéolo-capilar e passar para a circulação pulmonar. Isto tem sido demonstrado com esferas de 40 nanómetros de polistireno fluorescente em pulmões de coelho perfundidos e isolados (Delaunois *et al.*, 1999), enquanto se observou que as partículas ultrafinas (5-10 nanómetros) de carbono marcadas com Tecnécio <sup>99m</sup> passam para a circulação sistémica em 5 humanos saudáveis após a inalação. A radioatividade foi detetada no sangue um minuto depois e atingiu um máximo entre 10 e 20



minutos com radioatividade substancial ao longo do fígado e outras áreas do corpo (Nemmar *et al.*, 2002). A acumulação no fígado, talvez por células de Kupffer, sugere que a inflamação em resposta à poluição pode ser iniciada em sítios extrapulmonares. O stress oxidativo é conhecido por aumentar a permeabilidade das células epiteliais (Lay *et al.*, 2011) e isto aumentaria a probabilidade de não só os sinais de citocinas mas também as próprias partículas entrarem na circulação.

### **3.2. A Hipótese Autónoma**

Os dados epidemiológicos destacam uma associação entre a arritmia cardíaca e os níveis de poluentes ambientais nos dias anteriores. Embora a isquemia do miocárdio e os eventos coronários agudos possam ser frequentemente o gatilho da arritmia ventricular, se os poluentes do ar podem eles próprios exercer um efeito direto no ritmo cardíaco ou não, ainda não foi completamente compreendido.

#### *A evidência epidemiológica para a perturbação no controlo cardíaco autónomo em resposta à exposição da poluição do ar*

Distúrbios no controlo do ritmo e da frequência cardíacos, em resposta à poluição particulada, foram sugeridos originalmente por dois grandes estudos de observação. Durante um episódio de poluição do ar na Europa Central, em janeiro de 1985, que resultou num número elevado de hospitalizações por doenças cardiovasculares, a frequência cardíaca de repouso em cerca de 3000 indivíduos aumentou durante o episódio de poluição, comparado com os períodos de controlo (nos homens: +1.75 bpm, {0.43, 3.07} nas mulheres: +2.87bpm {1.42, 4.32} alteração média {95% CI}) (Peters *et al.*, 1999). Além disso, quando as concentrações de partículas em suspensão e o dióxido de enxofre foram considerados como variáveis contínuas ao longo de todo o período do estudo, esta associação permaneceu mesmo após o ajuste dos fatores de risco cardiovascular e parâmetros meteorológicos (Peters *et al.*, 1999). Num estudo de painel no Utah, no inverno de 1995 e 1996, a saturação do oxigénio e a frequência cardíaca utilizando a oximetria de pulso foram medidas diariamente em 90 indivíduos idosos (Pope *et al.*, 1999). Enquanto não houve evidência de poluição relacionada à hipoxia, a pulsação e as probabilidades da pulsação serem elevadas em 5 ou 10 batimentos por minuto foram associadas com PM<sub>10</sub> nos até 5 dias anteriores.

Um aumento na frequência cardíaca de repouso sugere uma alteração no controlo autónomo do coração e tem sido desde há muito reconhecido como um fator de risco independente para a mortalidade cardiovascular total, enfarte do miocárdio e morte súbita (Dyer *et al.*, 1980; Hjalmarson *et al.*, 1990). Aumentos na frequência cardíaca foram registados a preceder a arritmia ventricular em pacientes cujos ritmos são monitorizados através de aparelhos desfibriladores implantáveis (Nemec *et al.*, 1999). Os estudos de observação descritos acima sugeriram uma ligação plausível entre a exposição à poluição particulada e à morte súbita cardíaca em indivíduos suscetíveis.

#### *Controlo cardíaco autónomo, variabilidade da frequência cardíaca e mortalidade*

A análise da variabilidade da frequência cardíaca em grandes grupos de indivíduos saudáveis e aqueles com hipertensão, doença isquémica do coração e hipertensão confirmou que o controlo vagal cardíaco debilitado é um preditor poderoso e independente da mortalidade. A medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é uma técnica não-invasiva para quantificar o controlo cardíaco autónomo. O princípio por detrás da técnica é que a variabilidade na frequência não é uma propriedade intrínseca ao coração, mas é, em vez disso, determinada pela ação do sistema nervoso autónomo cardíaco no nó sinusal. O nervo vago exerce uma influência inibitória dominante na frequência cardíaca de repouso (Katona *et al.*, 1982) e dispara faseadamente a uma frequência que corresponde à frequência respiratória. A oscilação resultante na frequência cardíaca, conhecida como arritmia sinusal respiratória, constitui a maioria da variabilidade da FC. A medição das variações batimento-a-batimento na periodicidade do coração, isto é, o grau de variabilidade de «alta frequência» reflete a influência vagal no coração (Task Force, 1996). Técnicas normalizadas são utilizadas para obter uma série de intervalos de RR a partir de registos de ECG, isto é, os

intervalos de tempo entre sucessivos batimentos normais. A partir deste registros, ambos recolhidos ao longo de períodos curtos com a respiração controlada ou ao longo de 24 horas utilizando o Holter, é obtido um número de medidas de variabilidade tanto nos domínios do tempo como da frequência. O desvio padrão dos diferentes intervalos RR (SDNN) é uma medida estatística simples que quantifica a variabilidade global, resultante da influência predominantemente do vago, mas também do sistema nervoso simpático. RMSD, a raiz quadrada da média das diferenças sucessivas entre intervalos RR e o poder da alta frequência (derivada do poder da análise espectral utilizando a transformação rápida de Fourier) reflete apenas a influência vagal. Os intervalos normais estão disponíveis tanto para indivíduos saudáveis de todas as idades como para aqueles com doença cardiovascular.

Uma variabilidade diminuída da frequência cardíaca ocorre em pacientes com doenças cardíacas estabelecidas tais como enfarte do miocárdio (Lombardi *et al.*, 1996) e a insuficiência cardíaca crônica, que demonstrou ser um preditor independente da morte cardíaca (La Rovere *et al.*, 1998; Nolan *et al.*, 1998). Os investigadores de ATRAMI, que estudaram 1284 sobreviventes de um enfarte do miocárdio recente, encontraram valores baixos da VFC a serem associados a uma mortalidade de 2 anos de 10% comparado com 2% quando a VFC foi preservada. Uma análise mais profunda destes dados de mortalidade revelou associações específicas entre a VFC, morte súbita e taquicardia ventricular sustentada (La Rovere *et al.*, 2001). Uma VFC baixa foi também demonstrada como um fator de risco para diversos eventos cardíacos em indivíduos aparentemente saudáveis que participaram no estudo de Framingham (Tsuiji *et al.*, 1996). Estas relações entre a VFC e a mortalidade são independentes dos fatores de risco convencionais tais como a função ventricular esquerda (La Rovere *et al.*, 1998). Possíveis mecanismos através dos quais a atividade cardíaca preservada vagal pode influenciar benéficamente os prognósticos incluem uma diminuição na procura de oxigénio do miocárdio e uma diminuição da suscetibilidade do miocárdio ventricular à arritmia mortal. Existem fortes evidências animais de que um nervo simpático aumentado e um controlo vagal reduzido resultam num aumento da suscetibilidade do miocárdio isquémico à fibrilhação ventricular (Schwartz *et al.*, 1988).

Tentativas para modificar a VFC com medicamentos e, assim, melhorar o prognóstico levaram a uma compreensão adicional de alguns dos fatores que contribuem para o debilitado controlo cardíaco autónomo. Tanto a angiotensina II como a aldosterona têm efeitos inibitórios no vago cardíaco tal como se pensa que a ativação neuro-hormonal na insuficiência cardíaca é a causa das diminuições observadas na VFC. Fatores ambientais que podem ter um efeito prejudicial no controlo cardíaco autónomo apenas recentemente se tornaram o objeto de investigação. A evidência epidemiológica para uma associação entre a exposição a poluentes do ar, taquicardia e mortalidade por arritmia cardíaca levaram os investigadores a utilizar medidas não-invasivas de controlo cardíaco autónomo num número de estudos de observação.

#### *Estudos de observação da associação da exposição a poluentes à variabilidade da frequência cardíaca*

Na primeira destas investigações, 7 indivíduos idosos foram submetidos a uma monitorização ambulatoria de ECG antes, durante e depois de episódios de poluição particulada a partir de um moinho de aço. Depois de controlar a frequência cardíaca absoluta, foram encontradas pequenas associações negativas consistentes entre os níveis de poluição (PM<sub>10</sub>) e as medidas da VFC do próprio dia (SDNN) (Pope *et al.*, 1999). Num outro grupo de 26 homens idosos (idade média de 81), ao longo de um período de 3 semanas, o risco de um indivíduo ter uma variabilidade da frequência cardíaca baixa (SDNN, poder de AF) aumentou significativamente nos dias em que os níveis de PM<sub>2.5</sub> estavam mais altos. As maiores associações inversas foram observadas em indivíduos com doenças cardiovasculares pré-existent (Liao *et al.*, 1999). Em Boston, 21 indivíduos (com idades entre 53-87) foram observados intermitentemente durante um período de 1 mês com monitorização ambulatoria de ECG. Os aumentos nos interquartis nas PM<sub>2.5</sub> e no ozono resultaram num efeito combinado equivalente a uma redução de 33% na média de RMSSD (Gold *et al.*, 2000).

Num panorama ocupacional, Magari e a sua equipa abordaram uma destas limitações a estes estudos anteriores (Magari *et al.*, 2001). Anteriormente, a estimativa da exposição pessoal a poluentes baseou-se em dados obtidos a partir de estações de monitorização regionais. Magari utilizou monitores de exposição pessoais num grupo de 40 caldeireiros, que utilizavam monitores de ECG ambulatoriais em casa e no local de trabalho. Além disso, este método permitiu estimativas mais exatas do curso de tempo de qualquer efeito observado. Neste jovens trabalhadores industriais, metade dos quais eram fumadores, foi encontrada uma associação negativa entre exposição de 4 horas a PM<sub>2,5</sub> (aumentos de 100 µg/m<sup>3</sup>) e medidas de 5 minutos de SDNN. Este efeito parecia ser bifásico com um componente de ação curta (alguns minutos) e efeito mais prolongado ao longo de várias horas. No entanto, os níveis pessoais da PM<sub>2,5</sub> eram mais elevados (média 167 µg/m<sup>3</sup> SD 320 µg/m<sup>3</sup>) do que os níveis ambientais tipicamente relatados em Boston e havia diferenças nos níveis de ativação durante e fora do trabalho, o que torna difícil a interpretação das alterações nas medidas da VFC.

#### *Evidência experimental para efeitos adversos da poluição do ar no controlo autonómico cardíaco*

Os estudos experimentais de exposição nesta área são limitados. Ratos com hipertensão pulmonar expostos a partículas mostram um aumento relacionado com a dose na incidência e duração de arritmia séria, sem hipoxia precedente (Watkinson *et al.*, 1998). Numa série de estudos utilizando cães com artérias coronárias parcialmente ligadas, a exposição a partículas ambientais concentradas através de traqueostomia causou um aumento na frequência cardíaca, aumentando com o aumento da exposição a PM<sub>10</sub> tal como alterações nas medidas da VFC do controlo autónomo cardíaco (Godleski *et al.*, 2000). A exposição laboratorial experimental a SO<sub>2</sub> em humanos mostrou também recentemente exercer efeitos adversos significativos na VFC (Tunnicliffe *et al.*, 2001).

#### *Mecanismos potenciais para o efeito dos poluentes no sistema nervoso autónomo cardíaco*

A forma como a inalação de poluentes e, em particular, de partículas finas pode exercer efeitos adversos no sistema nervoso cardíaco autónomo permanece ainda uma questão por esclarecer. De acordo com a hipótese inflamatória, as partículas inaladas podem promover indiretamente uma resposta de stress autónoma como resultado da libertação de citocina. Alternativamente, um efeito neural direto pode ser atribuível à estimulação da nasofaringe, dos recetores das vias aéreas superiores ou inferiores. A investigação em animais demonstrou que a estimulação de «recetores de ação rápida» (RAR) pode mediar influências neurais poderosas no sistema cardiovascular (Yeates e Mauderly, 2001). Os RAR ocorrem ao longo do sistema respiratório desde o nariz até aos brônquios e são caracterizados por uma adaptação rápida a estímulo mecânico. Também respondem, de uma forma mais prolongada, a uma variedade de estímulos químicos ou irritantes, incluindo o dióxido de enxofre, fumo, poeiras e mediadores inflamatórios (Widdicombe, 2001). A resposta a substâncias inaladas difere de acordo com a localização do recetor (Nishino *et al.*, 1996) e entre indivíduos, e pode depender também na quantidade de muco que está a ser secretado (Sant’Ambrogio e Widdicombe, 2001). Reflexos respiratórios, tais como a tosse e a broncoconstrição, surgem de recetores aferentes na laringe e as vias aéreas superiores vão, por sua vez, influenciar a pressão arterial e a frequência cardíaca. Impulsos de recetores irritantes nas vias aéreas são transmitidos através dos nervos vagos e são processados centralmente na medula com efeitos cardiovasculares consequentes, incluindo uma bradicardia mediada de forma parassimpática (Nishino *et al.*, 1996). Assim, a inalação de um irritante para o sistema respiratório superior pode resultar num reflexo, o componente eferente (ou a mudança resultante no padrão respiratório) que irá exercer uma influência no nervo vago cardíaco.

### **3.3. Poluição do Ar e Vasoconstrição Coronária**

Um mecanismo patofisiológico final que podia explicar as descobertas epidemiológicas e que incorpora ambas as hipóteses acima, foi recentemente sugerido por Brook e os seus colegas (Brook *et al.*, 2002). Utilizando exposições controladas a partículas ambientais concentradas e ozono em combinação, demonstraram que a inalação de poluentes a curto prazo alterou a função cardiovascular de uma forma que promove eventos cardíacos. A inalação de partículas e de ozono

por duas horas provocou uma vasoconstrição da artéria braquial significativa, em comparação com o ar filtrado. A reatividade da artéria coronária e braquial está fortemente correlacionada e, assim, tais alterações podiam promover isquemia em indivíduos com doença coronária arterial subjacente. Além disso, evidência de observação ligou recentemente a exposição a poluentes ambientais a um aumento do risco de depressão do segmento ST do ECG, sugestivo de isquemia miocárdica. Em 45 indivíduos com doença coronária arterial, submetidos a um teste bissemanal de esforço, a probabilidade de um teste positivo foi associado a níveis mais elevados de PM<sub>2.5</sub> (Pekkanen *et al.*, 2002). Mecanismos biológicos potenciais para vasoconstrição coronária induzida por poluentes incluem aumentos do reflexo na atividade do sistema nervoso simpático como resultado de uma estimulação dos recetores das vias aéreas, ou um aumento agudo na libertação de endotelina vascular como resultado de uma inflamação sistémica e de uma libertação de citocinas.

As quatro hipóteses mecanicistas, inflamação, trombose, influência autónoma e reatividade arterial, podiam cada uma independentemente, ou talvez, mais provavelmente em combinação, explicar a associação observada entre a poluição do ar e tanto a morbilidade como a mortalidade cardiovascular (Fig. 1). Por exemplo, num indivíduo suscetível com doença coronária arterial, a exposição à poluição podia causar uma inflamação sistémica, aumentando a probabilidade de rutura da placa. Além disso, qualquer influência adversa no controlo autónomo cardíaco, particularmente num indivíduo que já se encontra debilitado, iria então aumentar a vulnerabilidade do miocárdio isquémico ou da insuficiência do miocárdio até à arritmia ventricular mortal (Zareba *et al.*, 2001).

Aumentos de curto prazo na morbilidade e na mortalidade por insuficiência cardíaca podiam também ser explicados através de uma combinação de mortes arrítmicas, insultos isquémicos repetidos ou controlo cardíaco autónomo debilitado, levando à taquicardia e, portanto, piorando a função ventricular.

#### **4. Considerações e Pesquisas Experimentais Futuras em Estudos de Exposição**

Apesar dos mecanismos pelos quais os poluentes do ar gasosos e particulados exercem os seus efeitos adversos no sistema cardiovascular serem cada vez mais claros, continua a haver um número de questões sem resposta a serem abordadas pelo trabalho experimental em curso e, em particular, pelos estudos de exposição em humanos. Em primeiro lugar, os dados epidemiológicos sugeriram que determinadas populações estão em maior risco. Considerando os caminhos hipotéticos (Fig. 1), pode supor-se que os indivíduos mais propensos ao efeito local inflamatório pulmonar de poluentes inalados seriam também aqueles que estão em maior risco de efeitos cardiovasculares adversos. A investigação atual está a debruçar-se sobre a influência da doença crónica do pulmão no depósito de partículas finas a níveis diferentes do sistema respiratório. Uma ideia mais clara de onde as partículas são depositadas e de onde podem estar a atuar ajudaria a definir não só a população em risco, mas também o tamanho e a natureza das partículas/gases responsáveis. Uma pergunta relacionada a ser respondida com o objetivo de esclarecer possíveis influências autónomas é se as partículas poluentes chegam aos recetores das vias aéreas e que influência precisa têm sobre estes recetores. Um segundo grupo de pacientes de alto risco, de acordo com esta hipótese, seria aquele no qual o controlo cardíaco autónomo já está debilitado, e isto pode ser dirigido por estudos de coorte de pacientes com doença cardíaca pré-existente.

Finalmente, a importância da exposição crónica a poluentes atmosféricos para determinar o risco cardiovascular deve também ser abordada. Enquanto a maioria dos dados disponíveis relaciona alterações de curto prazo nos níveis de poluentes com mudanças agudas na mortalidade, dois grandes estudos de coorte prospetivos relatam que a exposição prolongada a partículas finas da poluição do ar pode ter impactos significativos na mortalidade cardiovascular (Dockery *et al.*, 1993; Pope *et al.*, 2002). Mais recentemente, um estudo de 8 anos nos Países Baixos abordou a questão da exposição, de longo prazo, a poluentes do tráfego e a mortalidade cardiopulmonar. Hoek *et al.* (2002) descobriram que viver dentro dos limites de 100m de uma estrada principal e,

portanto, ser exposto a altos níveis de fumo preto e dióxido de azoto, foi associado a um risco relativo de mortalidade cardiopulmonar de 1,95 . Claramente, é improvável que a hipótese autónoma desempenhe um papel na explicação desta associação a longo prazo, enquanto a relação entre a exposição crónica, inflamação de baixo nível e aterogénese não é inimaginável. Além da relação entre a rutura da placa coronária e dos estímulos inflamatórios, existe uma evidência crescente da importância da inflamação no próprio processo aterogénico. Nos pacientes submetidos à angiografia coronária de diagnóstico, a evidência serológica de múltiplas exposições a agentes infecciosos (por exemplo, clamídia) está relacionada à extensão da aterosclerose e com prognóstico a longo prazo (Espinola-Klein *et al.*, 2002). Embora isto aguarde evidência de apoio experimental, pode supor-se que a exposição a longo prazo a componentes relacionados com a poluição do tráfego, como descrito por Hoek *et al.* (2002), pode ser também um estímulo para a aterogénese, o que explica a sua associação com o risco de mortalidade elevado a longo prazo.

**Figura 1**

**PARTÍCULAS**

Carbono  
Condensados de ácidos  
Metais de transição

**GASES**

SO<sub>2</sub>/NO<sub>2</sub>  
CO  
Ozono

*Deposição e acesso intersticial das partículas*

*? via via aérea superior/recetores nasais*

**PULMÃO**

Inflamação  
Stress oxidativo

**FÍGADO**

Síntese do fibrinogénio & fatores de coagulação  
*Expressão do gene relacionado NFκB*

**SISTEMA NERVOSO  
AUTÓNOMO CARDÍACO**

controlo vagal cardíaco  
atividade simpática

**Inflamação Sistémica**

*Viscosidade do plasma, CRP, Fator tecidual, Taquicardia, Isquemia do miocárdio*

**Placas de Ateroma**

Destabilização/Rutura

**Trombose**

**Suscetibilidade Arritmica**

**MORTE SÚBITA DEVIDO A SÍNDROME CORONÁRIA AGUDA OU ARRITMIA VENTRICULAR**

**Tabela 1**

Resumo de estudos de séries temporais dos efeitos da poluição do ar na mortalidade.

<b>Estudo de Séries Temporais</b>	<b>Geografia</b>	<b>Poluentes</b>	<b>Efeito Mortalidade</b>
Wichmann 1985	Alemanha Ocidental 1985	SO <sub>2</sub> TSP	8%↑ mortalidade durante o smog 6%↑ mortalidade do SCV (15%↑ Admissões)
Schwartz 1990	Londres 1958-1972	Fumo negro SO <sub>2</sub>	Prognosticadores significantes de todas as causas de mortalidade
Katsouyanni 1990	Atenas 1975–1982	SO <sub>2</sub> Fumo negro	Mortalidade respiratória e do SCV elevada em dias poluídos
Kinney 1991	Los Angeles 1970–1979	Partículas CO e NO <sub>2</sub>	Fortemente associado com a mortalidade diária do SCV
Schwartz 1992	Filadélfia 1973–1980	SO <sub>2</sub> TSP	5%↑ mortalidade/100 µg SO <sub>2</sub> ↑ 7% mortalidade/100 µg TSP 10%↑ mortalidade do SCV
Pope 1992	Utah 1985-1989	PM <sub>10</sub>	16%↑ mortalidade/100µg↑ PM <sub>10</sub>
Dockery 1992	St Louis 1985-1986	PM <sub>10</sub>	16%↑ mortalidade/100µg↑ PM <sub>10</sub>
Dockery 1993	6 cidades americanas	Partículas finas e sulfatos	Associação entre a mortalidade e o nível de poluição na cidade
Schwartz 1994	Meta-análise	TSP	RR morte = 1.06 para 100 µg de aumento em TSP
Anderson 1996	Londres 1987–1992	Fumo negro SO <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	2.5%↑ mortalidade diária↑ 7–19 µg/m <sup>3</sup> SO <sub>2</sub> também significativo 3.6%↑ mortalidade SCV /7–36 ppb
Verhoeff 1996	Amesterdão 1986-1992	Fumo negro PM <sub>10</sub>	RR mortalidade 1,19 para ↑ 100

		SO <sub>2</sub> CO Ozono	µg/m <sup>3</sup> RR mortalidade 1,06 para ↑100 µg/m <sup>3</sup> Sem associação consistente Associado positivamente com mortalidade
Katsouyanni 1997	12 cidades europeias 1991- 1994 (APHEA)	PM <sub>10</sub> SO <sub>2</sub>	2%↑ mortalidade/50 µg/m <sup>3</sup> ↑ 3% mortalidade/50 µg/m <sup>3</sup>
Borja-Aburto 1997	Cidade do México 1990-1992	TSP	Excesso de mortalidade 6% 100µg/m <sup>3</sup>
Ponka 1998	Helsínquia 1987– 1993	PM10 Ozono NO <sub>2</sub>	4.1%↑ mortalidade SCV/↑ 10 µg/m <sup>3</sup> 9.9%↑ mortalidade SCV/↑ 20 µg/m <sup>3</sup> Efeito adicional com PM10 e O <sub>3</sub>
Ostro 1999	Banguedoque 1992– 1995	PM10	2%↑ mortalidade SCV/10 µg/m <sup>3</sup> ↑
Samet 2000	20 cidades americanas 1987–1994	PM10 SO <sub>2</sub> , CO, Ozono, NO <sub>2</sub>	↑ taxa de mortalidade de SCV/respiratória, 0.68% de cada↑ PM10 de 10 µg/m <sup>3</sup>
Roemer 2001	Amsterdão 1987- 1998	Fumo negro NO <sub>2</sub>	RR mortalidade 1,38 para ↑100 µg/m <sup>3</sup> RR mortalidade 1,10 para ↑ 100µg/m <sup>3</sup>
Kwon 2001	Seoul 1994-1998	PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, Ozono NO <sub>2</sub>	RR mortalidade 1,014/IQR↑ PM <sub>10</sub> RR mortalidade 1,020/IQR↑ CO Efeito 2,5-4,1% maior em ICC*
Katsouyanni 2001	29 cidades europeias APHEA 2	PM10	↑ taxa da mortalidade de SCV/respiratória 0.6% por cada↑ PM10 de 10 µg/m <sup>3</sup> , efeito de maior tamanho

			em idosos, com alto NO <sub>2</sub> ou em climas frios
--	--	--	--

\*Insuficiência cardíaca congestiva

**Tabela 2**

Resumo de estudos de séries temporais dos efeitos da poluição do ar nas admissões hospitalares.

<b>Estudo de séries temporais</b>	<b>Geografia</b>	<b>Poluentes</b>	<b>Efeitos nas admissões</b>
Schwartz 1995	Michigan 1986-1989	PM <sup>10</sup> CO*	Hospitalizações por doença cardíaca isquêmica (RR de 1,018 IQR PM <sup>10</sup> ) e por insuficiência cardíaca (RR 1,024/IQR PM <sup>10</sup> e 1,022/IQR CO*)
Burnett 1995	Ontário 1983-1988	Partículas de sulfatos	2,8% hospitalização CV/ 13 µg/m <sup>3</sup>
Morris 1995	7 cidades EUA 1986-1989	CO	Hospitalizações por insuficiência cardíaca (RR 1,10-1.37/10ppm CO)
Wordley 1997	Birmingham, Reino Unido 1992-1994	PM <sub>10</sub>	Risco de hospitalização respiratória (2,4%) ou cerebrovascular (2,1%) para 10 µg/m <sup>3</sup> PM <sup>10</sup>
Schwartz 1997	Tuscon 1997	PM <sup>10</sup> CO Ozono/SO <sub>2</sub>	2,75% hospitalizações CV/IQR PM <sup>10</sup> 2,79% hospitalização CV/ IQR CO pequena associação
Burnett 1997	10 cidades canadenses 1981-1991	CO	RR hospitalização por insuficiência cardíaca 1,065/IQR CO
Burnett 1997	Toronto 1992-1994	Ozono NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	13% hospitalizações CV/IQR gases poluentes
Schwartz 1999	8 condados dos EUA	PM <sub>10</sub>  CO	2,48% de admissões CV/IQR 2,79% hospitalizações CV/IQR



## CAPÍTULO 6

### TESTE DE NOVAS PARTÍCULAS

K. Donaldson, V. Stone, S. Fauz e W. MacNee

#### 1. Antecedentes das Partículas e Doença Pulmonar

Este documento estabelece abordagens possíveis para o teste de novas partículas cuja toxicidade é desconhecida. A estratégia é baseada num sistema de camadas compreendendo:

- (1) Caracterização da partícula pelo tamanho e características físico-químicas
- (2) *Benchmarking* contra tipos similares de partículas para antecipar os tipos de efeitos pulmonares adversos que possam surgir
- (3) Testes *in vitro* em modelos relevantes
- (4) Estudos por via intratraqueal ou por inalação, conforme necessário

Há uma grande variedade de abordagens diferentes ao teste de partículas que vão desde estudos de inalação de longo prazo com a fase final do cancro, até aos testes de curto prazo da capacidade da partícula para modular as funções celulares. O valor de cada um destes testes em prever a patogenicidade varia mas, em geral, há um jogo de desempate entre a escala de tempo prolongada e os altos custos de experiências de patogenicidade a longo prazo em animais que podem ser utilizados na avaliação de risco, para a escala de tempo curto e custo relativamente baixo de uma experiência *in vivo* que pode, no melhor dos casos, ser utilizado na avaliação de riscos. Se evidências epidemiológicas ou clínicas estivessem disponíveis no resultado patogénico da exposição à partícula nova, então isto iria formar a base de uma estratégia de teste racional. No entanto, como é mais provável numa nova partícula, na ausência de tal informação, uma estratégia baseada no conhecimento da composição química e da forma da partícula pode permitir a avaliação comparativa a partículas semelhantes de patogenicidade conhecida com o fim de escolher o endpoint mais apropriado.

#### 1.1. *Que Partículas Causam Doença Pulmonar?*

Muitos tipos de partículas são conhecidos por causarem doenças pulmonares. Uma seleção dos mais conhecidos são mostrados na Tabela 1, mas esta está incompleta e uma consideração mais minuciosa de uma gama mais vasta de partículas está disponível em Morgan e Seaton (1995) e Churg e Green (1998). Estes mostrados na Tabela 1 estão entre os melhores compreendidos em como os seus efeitos e mecanismos de ação podem agir como partículas de referência numa consideração preliminar de resultados patogénicos prováveis da exposição (ver abaixo).

**Tabela 1.** Muitos tipos de partículas que são conhecidas por causarem doenças pulmonares.

##### **Partícula**

Amianto

Quartzo

Poeira mista, por exemplo, pó de carvão

Pó incómodo, por exemplo, carbono negro

Pó metal, por exemplo, níquel

Pó orgânico, por exemplo, grãos de pó

Partículas ambientais (PM<sub>2.5</sub>), por exemplo, escapes de diesel

Partículas ultrafinas

#### 1.2. *Que Doenças são Causadas por Partículas?*

A exposição de partículas está associada a uma grande variedade de doenças pulmonares, como mostrado na Tabela 2.

Para uma descrição mais detalhada destas e de outras partículas relacionadas a doenças pulmonares, ver Morgan e Seaton (1995), Churg e Green (1998) e Parkes (1994). Este espectro de patologia coloca um problema imediato para uma estratégia de teste, na qual uma estratégia que

tem como objetivo detetar um endpoint cancerígeno, por exemplo, seria completamente diferente daquela que seria escolhida para detetar qualquer potencial na causa da asma. Como tal, há uma necessidade de algum conhecimento sobre a patologia provável que pode surgir. Isto poderia ser fornecido por:

(1) Conhecimento *a priori* a partir da observação clínica ou do estudo epidemiológico indicando que uma determinada doença ou manifestação de toxicidade está associada à exposição de partículas.

(2) Na ausência de tal informação, pode haver avaliação às partículas tais como as que estão na Tabela 1. Por exemplo, se o tipo de partícula for um mineral e contiver algum quartzo, então os endpoints de fibrose e cancro podiam ser seleccionados; se a partícula for orgânica ou contiver metais pesados, então a sensibilização deve ser considerada; e as partículas fibrosas seriam suspeitas de provocar mesotelioma, etc.

**Tabela 2.** Efeitos adversos na saúde causados pela exposição a diferentes tipos de partículas

Doença	Exemplo de Partículas
Bronquite	Poeira de carvão, pó orgânico, PM <sub>10</sub>
Doença das vias aéreas inferiores	Poeira de carvão, quartzo
Sensibilização/asma	Metais/pós orgânicos
Enfisema	Poeira de carvão, quartzo
Fibrose	Quartzo, poeira de carvão
Exacerbação da doença das vias respiratórias	PM <sub>2,5</sub>
AVC/Ataque cardíaco	PM <sub>2,5</sub>
Cancro do pulmão	Quartzo, metais, amianto
Mesotelioma	Amianto

### 1.3. Como é que as Partículas Causam Doenças?

#### *A importância da inflamação*

A capacidade de causar inflamação parece ser um mecanismo efetor central na patogenicidade das partículas (Fig. 1) e assim, testes destinados a determinar a capacidade das partículas em causar inflamação ou em determinar os caminhos pelos quais as partículas podiam provocar a inflamação, quer direta quer indiretamente, são uma parte importante de qualquer estratégia de teste.

Enquanto as vias detalhadas, que levam da inflamação até aos endpoints clínicos específicos, são complexas e frequentemente incertas, a importância genérica da inflamação pode ser reconhecida.

**Fig. 1.** O papel central da inflamação nos efeitos de saúde adversos que as partículas exercem.

Partículas

Mecanismo, por exemplo, hipersensibilidade, citotoxicidade, ativação, radicais livres, etc.

Inflamação

Fibrose, Asma, Cancro, Bronquite, Enfisema

### 1.4. Fatores que afetam a Toxicidade das Partículas

#### *Tamanho das Partículas*

Dadas as diferentes doenças causadas pelas partículas, podemos assumir que existem células-alvo e tecidos diferentes (por exemplo, vias respiratórias, células alveolares, células imunes) que são afetados por diferentes partículas. Isto é mais facilmente compreendido do ponto de vista das diferenças na dose para estas células-alvo diferentes causadas por diferenças na distribuição da dose ao longo do aparelho respiratório por causa da variação no tamanho das partículas. O depósito fracional de partículas de vários tamanhos em compartimentos pulmonares diferentes é ditado pelo diâmetro aerodinâmico, D<sub>ae</sub>, como mostrado na Fig. 2 e na Tabela 3 (ISO, 1994). Este é definido como o diâmetro de uma partícula de densidade unitária com a mesma velocidade de queda como a partícula de interesse.

Partículas grandes  $> 20 \mu\text{g D}_{\text{ae}}$  depositam-se apenas no sistema respiratório superior, enquanto as partículas desde  $\sim 20 \mu\text{g D}_{\text{ae}}$  até  $\sim 5 \mu\text{g D}_{\text{ae}}$ , depositam-se nas vias aéreas. Apenas partículas mais pequenas que  $\sim 5 \mu\text{g D}_{\text{ae}}$  se depositam nas extremidades das vias aéreas e alvéolos, onde macrófagos são responsáveis pela defesa. O fluxo líquido de ar nesta região é zero e, assim, as partículas muito finas que podem penetrar nessa região podem depositar-se por difusão, um processo relativamente eficiente (ISO, 1994). Os macrófagos são, portanto, responsáveis pela fagocitose e limpeza de uma carga considerável de partículas finas. Existem, naturalmente, diferenças nos depósitos entre espécies devido ao tamanho e anatomia dos espaços aéreos, e isso deve ser levado em conta na determinação do depósito fracional e na conceção da distribuição do tamanho do aerossol (Schlesinger *et al.*, 1998).

Por exemplo, as partículas ambientais em suspensão são atualmente medidas no Reino Unido utilizando uma medida aprovada internacionalmente em convenção chamada  $\text{PM}_{10}$ . Esta convenção padrão é uma medida de massa que substitui o «método de fumo negro», um método de reflexão utilizado até ao final dos anos 80. O amostrador  $\text{PM}_{10}$  determina a massa das partículas em suspensão no intervalo do tamanho que se centra à volta dos  $10 \mu\text{g}$  de diâmetro aerodinâmico. Assim, apresenta uma percentagem muito baixa de partículas de  $15 \mu\text{g}$ , 50% de partículas de  $10 \mu\text{g}$ ,  $\sim 80\%$  de partículas de  $5 \mu\text{g}$  e  $> 90\%$  de partículas de  $1 \mu\text{g}$  de diâmetro aerodinâmico. Isto é quase equivalente à «fração torácica» (ISO, 1994), definida como a fração de massa das partículas transportadas pelo ar que penetram além da laringe. Como uma medida de massa, não tem em conta o tamanho das partículas e, portanto, uma dada massa de partículas muito pequenas, por exemplo,  $0,1 \mu\text{g}$  de diâmetro, contém muito mais partículas por número do que a mesma massa de  $10 \mu\text{g}$  de partículas. Como a área-alvo principal para os efeitos das partículas está além das vias aéreas ciliadas, uma fração mais fina, perto da «fração respirável» (ISO, 1994), está atualmente a ser medida nos E.U.A pela convenção de amostragem  $\text{PM}_{2,5}$ . Isto resultou de estudos que mostram que esta fração mais fina está associada de uma forma mais estreita aos efeitos adversos na saúde (Schwartz *et al.*, 1996; Peters *et al.*, 1997).

Esta discussão antecedente significa que seria de esperar que partículas de tamanhos diferentes desencadeassem tipos diferentes de resposta patogénica porque se depositam em regiões diferentes, como mostrado na Tabela 4.

A partir do exposto, pode concluir-se que a caracterização do tamanho de uma nova partícula é importante para decidir qual é o endpoint mais provável a examinar, uma vez que o tamanho vai suportar diretamente sobre o local de depósito e a sua resposta ulterior. Quando o sítio do efeito adverso na saúde não é o ambiente local do pulmão, é mais difícil de saber que sítio de depósito é mais importante, porque pode haver, pelo menos em teoria, translocação de qualquer lado do depósito; por conseguinte, os pontos de interrogação marcam o sítio do depósito de partículas que causam mesotelioma ou estão associados com acidentes vasculares cerebrais/ataques cardíacos.

**Fig. 2.** Curvas de depósitos de partículas de diâmetro aerodinâmico diferente.

**Tabela 3.** Localização anatómica do depósito para as frações de depósito diferentes

**Fração de Depósito    Definição    Localização do Depósito**

Fração dos aerossóis totais que depositam (%); Diâmetro aerodinâmico ( $\mu\text{m}$ )  
Respirável, torácico, inalável.

Inapto

A fração inalada pelo nariz e pela boca

Boca, laringe, faringe

Torácico

Fração que penetra além da laringe

Acima mais vias aéreas

Respirável

Fração que penetra além das vias aéreas ciliadas

Acima mais bronquíolos terminais e canais alveolares

**Tabela 4.** As possíveis doenças que resultam de tamanhos diferentes das partículas que se depositam em compartimentos diferentes.

#### Localização do Depósito

#### Doença

Torácico

Bronquite, Asma, Cancro do pulmão, Exacerbações da doença das vias respiratórias

Respirável

Doença de pequenas vias aéreas, Enfisema, Fibrose, AVC/Ataque cardíaco, Mesotelioma

#### *O exemplo de partículas ultrafinas*

Vários estudos toxicológicos têm demonstrado o aumento da toxicidade das partículas ultrafinas, isto é, partículas de <100nm de diâmetro, em comparação com partículas finas do mesmo material (revisto em Donaldson *et al.*, 1998). Partículas tais como o carbono e o  $\text{TiO}_2$  que são não tóxicas como respiráveis, mas partículas não ultrafinas revelaram ter toxicidade quando estão na forma de partículas ultrafinas (Donaldson *et al.*, 1998). Foi levantada a hipótese de o componente das partículas ultrafinas das partículas da poluição do ar ( $\text{PM}_{10}/\text{PM}_{2.5}$ ) ser o principal mediador dos efeitos adversos na saúde (Seaton *et al.*, 1995; Donaldson e MacNee, 1998). À medida que o tamanho da partícula se torna mais pequeno, para qualquer massa dada de partículas, o número de partículas aumenta drasticamente e a área total da superfície da partícula também aumenta. Um elevado número de partículas ultrafinas são, portanto, suscetíveis de constituir um problema substancial para as defesas de macrófagos, visto que tentam fagocitá-las e manter o epitélio livre de partículas. Partículas ultrafinas podem também ser rapidamente absorvidas pelas células epiteliais devido ao seu tamanho pequeno e às suas características da superfície.

A superfície das partículas ou das substâncias que são libertadas da superfície, por exemplo metais de transição, são as estruturas químicas que interagem com o sistema biológico. Para os materiais «não-tóxicos» tais como o carbono e o dióxido de carbono, a dose efetiva, isto é, a dose que mede a toxicidade, parece ser uma função da área superficial. Isto é demonstrado pelo facto de que, para uma variedade de preparações finas e ultrafinas destes materiais, a resposta inflamatória foi melhor relacionada com a área superficial da partícula (Oberdorster, 1996), e a área superficial de limite da sobrecarga com partículas não-tóxicas é de 200-300  $\text{cm}^2$  (Tran *et al.*, 1998). Além disso, Driscoll (1996a) examinou uma grande série de dados sobre tumores causados por poeiras não-tóxicas, dióxido de titânio, fuligem do combustível, carbono preto, *toner* de fotocopiadora, talco e pó de carvão. Nesta série, a área da superfície das partículas no pulmão foi a melhor correlação de tumorigenicidade e não a massa das partículas.

O papel central da superfície das partículas proporciona a base para a hipótese de toxicidade baseada na presença de radicais livres associados à superfície ou radicais livres que geram sistemas. Considera-se que os oxidantes gerados por metais de transição derivados da superfície das partículas desempenham um papel importante nos efeitos citotóxicos e estimulantes das células de um conjunto de partículas tais como amianto (Simeonova e Luster, 1995), quartzo (Castranova *et al.*, 1996), cinzas volantes de óleo residual (Dreher *et al.*, 1997) e  $\text{PM}_{10}$  (Gilmour *et al.*, 1996). Se as partículas ultrafinas causassem toxicidade, por exemplo através de um mecanismo de metal de transição mediado ou através de uma superfície reativa, a sua área superficial relativamente grande podia significar stress oxidativo grave para as células com as quais estiveram em contacto. Os macrófagos seriam sujeitos a stress oxidativo durante as tentativas de fagocitar as partículas e

podiam ser danificados oxidativamente ou estimulados para libertarem citocinas pró-inflamatórias através de fatores de transcrição de stress oxidativo recetivo (Rahman e MacNee, 1998).

O grande número de partículas ultrafinas que se depositam por unidade de massa significa que números substanciais de partículas iriam evitar a fagocitose de macrófagos. As partículas não fagocitadas iriam então passar por uma interação mais prolongada com as células epiteliais que podem levar ao stress oxidativo das células epiteliais, secreção e permeabilidade e/ou danos epiteliais, o que poderia aumentar o acesso intersticial das partículas ultrafinas (Donaldson *et al.*, 1998).

#### *Forma das partículas*

##### *O exemplo das fibras*

As partículas entram num número de formas diferentes, por exemplo, compactas, planas, em lascas e suaves e fibrosas. A importância da forma das partículas é melhor compreendida nas fibras, e o comprimento da fibra é conhecido por ser um fator importante na patogenicidade (Stanton *et al.*, 1981). As fibras longas do amianto amosite foram muito mais patogénicas do que uma amostra do mesmo material moído, assim, o comprimento da fibra foi drasticamente reduzido com grande parte da amostra a ser tão curta que foi classificada como não-fibrosa (Davis *et al.*, 1986). Para outras partículas, a forma é menos óbvia como um parâmetro que mede a toxicidade. A forma pode não ser o único fator que determina a patogenicidade das fibras, uma vez que mesmo entre fibras longas e finas, existem diferenças na patogenicidade, especialmente na produção de mesotelioma. As fibras de erionite (Maltoni *et al.*, 1982) e de carboneto de silício (Davis *et al.*, 1996), por exemplo, foram muito mais ativas em causar mesotelioma após a exposição à inalação do que seria esperado das suas dimensões. Por este motivo, é provável que outro fator, reatividade superficial (ver abaixo), possa ser importante na medição de alguma da sua patogenicidade (Brown *et al.*, no prelo).

#### *Reatividade da superfície da partícula*

##### *O exemplo do quartzo*

Uma das partículas mais tóxicas é o quartzo e é conhecido por ter uma superfície altamente reativa. A superfície do quartzo pode gerar espécies reativas de várias maneiras a seguir às interações das partículas de quartzo com as células pulmonares ou fluidos dos pulmões. Os grupos silanol (Si-OH) e os grupos silanol ionizados (Si-O-) na superfície interagem com as membranas (Castranova *et al.*, 1995). Os tetraedros Si/O regulares são interrompidos quando o quartzo é rachado para formar partículas respiráveis, produzindo tanto clivagem homolítica como heterolítica das ligações Si-O que formam a estrutura cristalina básica do quartzo (Fubini *et al.*, 1995). A clivagem homolítica resulta nos radicais Si• e Si-O •, enquanto a clivagem heterolítica produz grupos Si+ e Si-O- carregados e estes estão presentes nas fraturas da superfície das partículas de quartzo. No fluido de revestimento do pulmão ou no fluido do tecido, os produtos da clivagem homolítica podem dar origem a OH• e H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Castranova *et al.*, 1995), enquanto os produtos carregados da clivagem heterolítica estão envolvidos em interações com as membranas (Fubini *et al.*, 1995). Metais contaminantes tais como o ferro e o alumínio (Guthrie e Heaney, 1995) podem baixar a toxicidade do quartzo mas os radicais hidroxilos derivados da química de Fenton podem também ser gerados (Castranova *et al.*, 1996), adicionando ao stress oxidativo.

#### *Metais de transição derivados de partículas*

##### *O exemplo de metais de transição em PM<sub>10</sub> e outras partículas poluentes*

O teor de ferro relativamente alto de algumas poeiras pneumoconióticas (Kennedy *et al.*, 1989) levanta a possibilidade de que o ferro pode ser importante na medição dos efeitos prejudiciais de uma série de partículas. O ferro tem a capacidade de gerar radicais livres através da química de Fenton que está bem caracterizada. O estado do ferro é muito importante, em particular, a quantidade de Fe (II) é fundamental, uma vez que esta é a espécie diretamente prejudicial. Consequentemente, o ferro total não é necessariamente informativo quanto ao ferro biologicamente

ativo. O ferro deve fazer uma reação redox para ser capaz de causar danos maiores às macromoléculas, e isto é conseguido por um redutor na região da partícula, por exemplo, a glutathione, o ascorbato, a NADH ou mesmo o anião superóxido. Isto significa que a presença de antioxidantes no meio inflamatório é uma espada de dois gumes (ver acima).

Pela sequência de eventos mostrados na Fig. 3, o radical hidroxilo altamente tóxico pode ser formado. O radical hidroxilo pode estar envolvido nas reações de difusão limitada que levam à formação de vários radicais centrados em carbono, radicais peróxido, alcóxido, tiol, os quais todos têm consequências prejudiciais para as células. Como redutores diferentes podem ter potências diferentes na causa da redução do Fe (III) e por causa do papel conhecido dos agentes quelantes, o microambiente do pulmão onde a fibra está presente pode ser mais importante para determinar o quão reativo é o ferro presente na superfície da fibra. Além disso, a partícula pode acumular ferro biológico que também pode ter atividade geradora de radicais livres (Lund *et al.*, 1994; Ghio *et al.*, 1994). Em vários modelos, foi sugerido que os efeitos biológicos de vários tipos diferentes de partículas ambientais, incluindo PM<sub>10</sub> e cinzas volantes de óleo residual, se ficassem a dever ao conteúdo de metais de transição (Gilmour *et al.*, 1996; Dreher *et al.*, 1995; Kodavanti *et al.*, 1997; Carter *et al.*, 1997).

#### *Biopersistência das partículas*

A biopersistência é a capacidade da partícula em sobreviver inalterada nos pulmões. A biopersistência é limitada pelo potencial das partículas para dissolver ou perder elementos, separar-se ou ser mecanicamente limpa dos pulmões pelos macrófagos. O potencial de uma partícula para sobreviver inalterada nos pulmões pareceria ser intuitivamente um fator importante, uma vez que não era esperado que a dose da partícula se fortalecesse no caso de partícula biopersistente. No entanto, pouco se sabe sobre as condições bioquímicas que pertencem aos pulmões e, por isso, o pulmão é, em grande parte, uma «caixa negra» a este respeito, embora as diferenças no pH e no impacto do revestimento das partículas sejam antecipadas.

O melhor caso onde esta propriedade é vista como sendo importante é com as fibras. As fibras longas não são bem limpas da região respiratória dos pulmões (Coin *et al.*, 1994), presumivelmente devido às dificuldades do macrófago alveolar em fagocitar com sucesso e, então, mover-se com elas para a escada rolante mucociliar. Assim, a capacidade das fibras longas para persistirem nos pulmões sem serem ou dissolvidas ou enfraquecidas, para que possam dividir-se em fibras mais pequenas que podem ser limpas mais facilmente, é vista como um fator importante que contribui para a patogenicidade (Hesterberg *et al.*, 1994).

No caso das partículas, a solubilidade é também um fator importante que vai influenciar a dose do pulmão em qualquer ponto durante a exposição contínua, uma vez que as partículas retidas serão calculadas como se segue:

Massa retida ou dose = (massa depositada) - (massa limpa + massa dissolvida).

Se assumirmos duas partículas de igual diâmetro e densidade, uma das quais é solúvel e a outra não, então a partícula que é solúvel não vai contribuir para a dose tanto como as partículas não solúveis. A exceção a isto é a situação onde a partícula, no ato da dissolução, liberta compostos e elementos que têm alguma toxicidade intrínseca, por exemplo, os metais pesados. Neste caso, a dissolução pode ser um fator que contribui para a toxicidade. O resultado da combinação da dissolução química, a quebra das partículas e a limpeza «mecânica» pelos macrófagos é denominado «biopersistência». A biopersistência pode ser dominada pela limpeza mecânica no caso de uma partícula não solúvel ou pode haver uma contribuição variável de dissolução química e rutura para as partículas de solubilidade e forma diferentes. A forma é um fator, visto que uma fibra longa e fina, que foi submetida a uma dissolução parcial, pode ter fraqueza que, juntamente com as forças que atuam ao longo do comprimento da fibra no meio pulmonar, pode levar à rutura mais prontamente do que se tivesse sido vista como uma partícula compacta. A partir do exposto,

iríamos antecipar que fibras não duráveis seriam menos patogénicas do que as duráveis (Warheit *et al.*, 1993).

**Fig. 3.** Geração de stress oxidativo pelas partículas.

**Partícula**

Radicais livres, ferro ou outro metal de transição

Indução de defesa antioxidante

Dano no tecido direto; estado redox alterado causa ativação da célula

Inflamação

Recrutamento e ativação de leucócitos

## 2. Abordagens Para Teste

### 2.1. Caracterização das Partículas

Uma compreensão da natureza das partículas em relação à forma, ao tamanho, à composição elementar, ao teor do metal de transição, à contaminação por endotoxina, etc. é vital (ver acima). No entanto, existe um grande número de parâmetros que podem ser avaliados. Mais uma vez, o conceito de *benchmarking* é útil e a fonte da partícula, por exemplo, derivada de mineral, fibra sintética, cinza etc. pode ser utilizada para decidir qual é o parâmetro mais provável de ser determinado. A Tabela 5 mostra algumas características de partículas que podem ser quantificadas, que podem esclarecer a patogenicidade provável de uma amostra de partículas.

A endotoxina é um confundidor potencial em todos os estudos com partículas e a sua presença deve ser monitorizada rigorosamente, visto que pode explicar toda a toxicidade de uma amostra de pó (por exemplo, Brown e Donaldson, 1996).

#### *Amostras a serem utilizadas no teste*

Devem ser tomados cuidados na estratégia de preparação do conjunto de material para o teste. Como as partículas podem ter a sua toxicidade alterada muito facilmente ao mudarem a forma como as amostras são preparadas, ou porque as partículas têm origens diferentes, deveria ser dada uma consideração cuidadosa à natureza do «stock» das amostras. O volume de material é melhor preparado num único grupo, bem misturado e armazenado de uma forma que preserva as partículas. Fazer novos grupos acarreta um risco de que aparecerão diferenças na preparação ou origem do material fonte, que leva à diferença na toxicidade entre os grupos. As amostras devem ser testadas para endotoxinas (ver abaixo).

#### **Tabela 5.**

Características importantes de partículas que podem ser medidas numa amostra da partícula de toxicidade desconhecida.

Partícula      Tipo

Mineral, Partícula de combustão, Cinza, Fibra

Dimensões

Área da superfície/ unidade da massa

Quartzo/cristobalite

Metais pesados

Metais de transição

Biopersistência

Atividade de radicais livres

HAP

Biopersistência

Endotoxina

### 2.2. Avaliação da Toxicidade In Vitro

O Centro Europeu para a Validação de Métodos Alternativos publicou recentemente um relatório sobre «Ensaio que não envolvem animais para avaliar a toxicidade de xenobióticos sólidos» e este

contém recomendações para testes *in vitro* com partículas (Fubini *et al.*, 1998). A maioria dos testes *in vitro* para a detecção de toxicidade nas partículas estão dirigidos para a detecção de efeitos pró inflamatórios tanto diretos como indiretos. A inflamação aguda e crónica é considerada essencial para a etiologia de várias doenças pulmonares, tais como a asma e doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC). As características específicas da resposta inflamatória podem ser diferentes, mas todas são caracterizadas pelo recrutamento de células inflamatórias para o pulmão. Estas células ativadas, tais como os macrófagos alveolares, produzem citocinas e espécies reativas de oxigénio (ROS) e muitos outros mediadores envolvidos na inflamação. Uma vez ativada, a resposta inflamatória irá persistir nestas condições, levando a lesões pulmonares subsequentes. O mecanismo intracelular no epitélio pulmonar e os macrófagos que levam a lesões pulmonares em resposta às partículas ambientais, vão envolver a ativação e a regulação ascendente de fatores de transcrição tais como o ativador de proteína-1 (AP-1) e o fator nuclear-kB (NF-kB), levando à expressão aumentada do gene e à biossíntese de mediadores pró-inflamatórios (Rahman e MaNee, 1998).

Utilizando a abordagem em camadas para o teste de uma nova partícula, os modelos *in vitro* fornecem uma ferramenta útil em duas fases, nomeadamente a avaliação da toxicidade e a elucidação do seu mecanismo de ação. Uma redução na utilização de animais em experiências é uma vantagem clara de tais estudos, mas os sistemas *in vitro* também fornecem um modelo «simplificado» no qual os detalhes do mecanismo de ação podem ser prontamente examinados.

A toxicidade potencial das partículas é facilmente testada *in vitro* utilizando quer células primárias quer linhas de células em cultura. Há um número de tipo de células que são de interesse óbvio quando se investigam os efeitos potenciais das partículas, incluindo as células epiteliais de tipo I e tipo II, células de Clara, macrófagos alveolares e neutrófilos. As células primárias são obviamente uma vantagem na medida em que não são transformadas e, portanto, irão corresponder melhor às células encontradas *in vivo*. Apesar disto, as linhas de células tais como as células humanas A549 tipo II e a linha de monócitos THP-1, são amplamente utilizadas devido à sua disponibilidade pronta e ao facto de que as vias em estudo são semelhantes nestas linhas de células permanentes a células recém-derivadas do mesmo tipo. A aquisição de células primárias humanas permanece difícil para muitos investigadores, por este motivo, as células primárias de rato são frequentemente utilizadas como uma alternativa. A utilização de linhas de células tem vantagens e desvantagens que são bem conhecidas. Os benefícios incluem a capacidade para dissecar os caminhos e as respostas sub-celulares, e para isolar as respostas específicas para o tipo de célula em questão. As desvantagens são que não há influência de outros tipos de células e a circulação que normalmente desempenha um papel importante na resposta de qualquer tipo de célula simples.

#### *Medição da citotoxicidade*

A fim de verificar o potencial das partículas na indução de danos patológicos *in vivo*, são necessários testes comparativos de partículas diferentes para induzir a morte celular ou a diminuição da viabilidade *in vitro*. Um número de técnicas credíveis e bem documentadas estão disponíveis para avaliar a viabilidade, incluindo o ensaio do MTT (Mossman, 1983; medição da atividade da enzima succinato desidrogenase e, portanto, competência metabólica) e avaliação da enzima lactato desidrogenase (LDH) das células (Korzeniewski e Callewaert, 1983). O ensaio do MTT e a medição da perda de LDH são adequadas para a morte por necrose. Um número de tipo de partículas foi proposto para induzir a morte celular programada ou apoptose (Iyer *et al.*, 1996; BeruBe *et al.*, 1996). As técnicas disponíveis para a detecção de apoptose são numerosas, desde a detecção da fragmentação de ADN até aos kits ELISA de morte celular disponíveis comercialmente e corantes fluorescentes, tais como o iodeto de propídeo e o Hoeschst 33342 que marcam o ADN.

#### *Medição da estimulação das células in vitro*

Acredita-se que muitas partículas induzem efeitos nos pulmões através de mecanismos para além da toxicidade. Algumas partículas podem, de facto, causar a estimulação de vários tipos de células como, por exemplo, aumentando a entrada de cálcio ou estimulando a atividade de quinase, levando à proliferação da célula ou a um aumento na produção de citocinas e outros mediadores



pró-inflamatórios. A medição da produção de ROS e de citocinas, tais como TNF-alfa e IL-1beta, por células-alvo podem fazer parte de uma estratégia de teste para fazer a discriminação entre as partículas patogénicas e não-patogénicas através da capacidade de várias preparações de partículas de produzirem diferencialmente estes mediadores. Há uma série de ensaios que podem ser utilizados para avaliar a estimulação celular *in vitro* e estas estão descritas abaixo.

#### *Medição da proliferação celular*

Foi notado um aumento na proliferação celular na exposição de vários tipos de células a diferentes partículas. Por exemplo, o tratamento de células epiteliais primárias tipo II de rato com sílica durante 24 horas tem mostrado induzir a proliferação celular, como avaliado pela incorporação de timidina triada no ADN de células em divisão (por exemplo, Melloni *et al.*, 1996). Esta técnica simples tem a desvantagem de utilizar a radioatividade, embora de um nível baixo. Uma técnica semelhante envolve a incorporação de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU) no ADN, que é depois avaliada por imunocoloração (por exemplo, Timblin *et al.*, 1995). Esta técnica não radioativa tem a vantagem de que BrdU pode ser utilizado tanto na observação por microscópio como na quantificação através quer da espectroscopia quer da fluorimetria. Técnicas utilizadas para avaliar a proliferação também revelaram uma proliferação diminuída. Além disso, alguns ensaios que são utilizados para avaliar a citotoxicidade podem ser utilizados para estudar a proliferação, por exemplo, do ensaio do MTT mencionado acima. Um aumento na produção do produto formazano colorido de sais tetrazólicos, tais como MTT, pode ser utilizado como um indicador do número de células (Berridge *et al.*, 1996).

#### *Medição das citocinas*

Uma das maneiras mais óbvias de avaliar a atividade potencial inflamatória de uma partícula é medindo a produção de citocinas. As citocinas secretadas são avaliadas frequentemente na cultura média através da utilização de ELISA e, no caso de TNF-alfa, também pela utilização de análises de células (por exemplo, Brown e Donaldson, 1996). Além disso, a quantificação das sequências de ARNm específicas através da técnica Northern blotting ou RT-PCR permite uma investigação mais aprofundada sobre a regulação dos genes na exposição às partículas. As mesmas técnicas também são aplicáveis a outros mediadores pró-inflamatórios.

#### *Medição do stress oxidativo*

Há dados abundantes para sugerir que muitos tipos de partículas induzem os seus efeitos nos pulmões em parte através do ROS e stress oxidativo (revisto em Donaldson, 1998). Os radicais livres produzidos na superfície de uma variedade de tipos de partículas, juntamente com as espécies reativas de oxigénio libertadas pelos leucócitos durante a fagocitose e a inflamação, induzem um stress oxidativo dentro do pulmão, levando a uma variedade de eventos desde danos oxidativos a biomoléculas à ativação da transcrição de fatores de stress oxidativo recetivo que conduzem à transcrição de genes pró-inflamatórios (Rahman e MacNee, 1998). A medição de glutathiona intracelular nas suas formas reduzida (GSH) e oxidada (GSSG) permanece um meio sensível pelo qual a indução de stress oxidativo pode ser analisada. A GSH é um dos principais antioxidantes intracelulares (revisto em Droge *et al.*, 1994). Ao atuar como um antioxidante, duas moléculas de GSH são oxidadas para formarem GSSG, que é depois reduzido de volta a GSH através da enzima glutathiona redutase utilizando NADPH como fonte de redutor. Quando a célula é exposta a altos níveis de oxidantes, o NADPH dentro da célula é reduzido permitindo a depleção da GSH e um aumento da GSSG. A depleção de GSH é utilizada muitas vezes como um marcador de stress oxidativo em resposta a partículas (por exemplo, Stone *et al.*, 1998). Por exemplo, CB ultrafinos (14 nm de diâmetro; 0,78j  $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ ) têm demonstrado induzir uma depleção de GSH intracelular na linha A549 das células epiteliais humanas tipo II em 6 horas de exposição (Stone *et al.*, 1998). Negros de carbono não-patogénicos de maior diâmetro (260 nm) não induzem qualquer depleção significativa da GSH celular ao longo de 8 horas de exposição. Um aumento na GSSH é muitas vezes mais difícil de estabelecer (Stone *et al.*, 1998). A GSSH é tóxica para a célula devido à sua capacidade de formar pontes dissulfureto com grupos tiol, portanto, é rapidamente excretada da

célula (Chabot *et al.*, 1998). Por esta razão, a medição de um aumento na GSSH intracelular como um marcador para o stress oxidativo pode ser difícil.

Quando os níveis de GSH estão reduzidos dentro da célula, as enzimas responsáveis pela síntese de GSH são frequentemente reguladas positivamente, causando o aumento dos níveis de GSH acima dos seus valores de controlo de origem (Liu *et al.*, 1996). As análises enzimáticas existem para medir a atividade das enzimas tais como a  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase ( $\gamma$ -GT), a enzima responsável pela absorção de componentes da GSH através da membrana plasmática e a  $\gamma$ -glutamylcisteína sintetase ( $\gamma$ -GCS), a enzima limitante na síntese de GSH. Além disso, a transfeção de linhas de células com um plasmídeo que contém as regiões promotoras dos genes que codificam estas enzimas fornece uma ferramenta útil para estudar a regulação acima destes genes por oxidantes (Rahman *et al.*, 1996).

#### *Sinalização celular alterada na exposição a partículas*

##### *Alterações no cálcio intracelular*

Alterações na homeostase do cálcio intracelular foram implicadas no stress oxidativo. Na célula em repouso não estimulada, uma bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase na membrana plasmática expulsa ativamente  $\text{Ca}^{2+}$  da célula, enquanto uma bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase diferente no retículo endoplasmático (RE) sequestra ativamente  $\text{Ca}^{2+}$  para este armazenamento celular. O armazenamento de  $\text{Ca}^{2+}$  no RE é libertado na ativação da célula por estimulantes o que resultou na produção de inositol 1,4,5-trifosfato ( $\text{IP}_3$ ) (Chow *et al.*, 1995). Este aumento repentino na concentração de cálcio citossólico estimula a abertura de canais de  $\text{Ca}^{2+}$  na membrana plasmática (libertação de cálcio ativada por canais de cálcio; canais CRAC), permitindo que o  $\text{Ca}^{2+}$  entre na célula e baixe a sua concentração gradiente (libertação de cálcio ativada da corrente de cálcio,  $\text{I}_{\text{CRAC}}$ ), que resulta num aumento sustentado da concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  citossólico (Parekh e Penner, 1997). Um número de proteínas transportadas envolvidas na manutenção da homeostase de  $\text{Ca}^{2+}$  são sensíveis ao stress oxidativo. Por exemplo, a  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase do RE contém um resíduo de cisteína que é suscetível à oxidação, assim como os canais de cálcio do recetor de  $\text{IP}_3$  no RE (Berridge, 1993).

$\text{Ca}^{2+}$  citossólico pode ser medido utilizando corantes fluorescentes tais como Fura-2 (Grynkiewicz *et al.*, 1985) que altera a sua propriedade fluorescente ao ligar-se ao  $\text{Ca}^{2+}$ . O Fura-2 tem a vantagem de ser um corante proporcional que permite alterações na fluorescência de fundo, por exemplo, devido à introdução de partículas, enquanto mede o cálcio.

Negros de carbono ultrafinos (66  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) mostraram aumentar a concentração de cálcio citossólico em repouso de uma linha celular monocítica humana MonoMac 6 (MM6) (Stone *et al.*, submetido para publicação). Este efeito não foi observado com a mesma dose de partículas respiráveis de NC maiores nem com  $\alpha$ -quartzo patogénico (DQ12). Doses mais elevadas de sílica têm sido relatadas noutra parte a induzir um aumento na concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  citossólico dos macrófagos (Lim *et al.*, 1997; Chen *et al.*, 1991).

Uma ferramenta útil para investigar os efeitos potenciais de partículas na sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  é a tapsigargina (Thastrup *et al.*, 1990). A tapsigargina age ao inibir a  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase do RE, resultando na fuga do conteúdo do armazenamento do RE para o citossol. O tratamento com tapsigargina resulta num aumento acentuado de  $\text{Ca}^{2+}$  citossólico (comparável ao efeito do  $\text{IP}_3$ ), seguido de uma estimulação de  $\text{I}_{\text{CRAC}}$ . O tratamento de uma linha celular de macrófagos (MonoMac 6) com NC ultrafinos durante 30 minutos induziu um aumento de 2,6 vezes no  $\text{I}_{\text{CRAC}}$  observado no tratamento com tapsigargina, através de uma abertura aumentada da membrana plasmática dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  (Stone *et al.*, submetido para publicação). A amplificação dos sinais de mensageiros secundários em interação com os estímulos tais como LPS (Carter *et al.*, 1998) ou TNF- $\alpha$  (Peces e Urra, 1995) podiam levar a uma atividade exagerada dos fatores de transcrição específicos e, portanto, genes que codificam fatores pró-inflamatórios.

Esta amplificação e efeitos descritos acima foram observados recentemente nas células mesoteliais da pleura de ratos expostos a partículas minerais. Neste estudo, o co-tratamento de células com amianto crocidolite do NIEHS (instituto nacional das ciências do ambiente e da saúde dos E.U.A.) e tapsigargina aumentou sinergeticamente os níveis de mensagem dos proto-oncogenes c-fos acima

dos que são vistos com qualquer um dos agentes sozinhos (Faux *et al.*, submetido para publicação). Utilizando quelantes de cálcio, concluiu-se que o efeito na expressão do gene é devido a um influxo de cálcio extracelular devido, por sua vez, à exposição ao amianto. Nestas experiências, a tapsigargina causou a liberação de cálcio do armazenamento do RE e a crocidolite causou a entrada de cálcio na célula a partir do meio extracelular através de uma abertura aumentada dos canais de cálcio da membrana plasmática. Os resultados de tais estudos implicam que as partículas podem não fornecer um estímulo direto para as células, mas «prepará-las» para que respondam a estímulos fisiológicos subsequentes de uma maneira exagerada. Isto tem implicações óbvias para os protocolos para investigar o mecanismo de ação das partículas. Tratamentos sequenciais e co-tratamentos com partículas e citocinas poderiam fornecer respostas a algumas destas questões. Em contraste, a exposição de leucócitos ao amianto crocidolite de referência da UICC (união internacional contra o cancro) induziu uma depleção dos armazenamentos de tapsigargina libertáveis (Faux *et al.*, 1994). Outros estudos sugerem que tais alterações estão relacionadas com a indução da apoptose (McConkey e Orrenius, 1997).

#### *Proteína cinase ativada pelo mitogénio (MAPK)*

A cascata MAPK inclui a cinase regulada por sinal extracelular (ERK1, ERK2) ativada em resposta a fatores de crescimento ou ésteres de forbol através de um mecanismo dependente de Ras, cinase do terminal amínico de c-Jun/proteína cinase ativada pelo stress (JNK1, JNK2) ativadas pelo TNF- $\alpha$  de uma forma independente de Ras e p38 (Seger e Krebb, 1995). A ativação da cascata MAPK envolvendo fosforilação e desfosforilação de uma série de proteínas, leva à transactivação de c-fos e c-jun e de uma série de fatores de transcrição interligados (Karin, 1995; Seger e Krebbs, 1995). A ativação de JNK causa fosforilação de Jun (Baker *et al.*, 1992) e os ERK vão fosforilar e potenciar a transactivação de c-fos (Janknecht *et al.*, 1995). Além do mais, em vários sistemas celulares, o equilíbrio entre a ativação de vários ramos desta via parece governar, quer ocorra a apoptose quer a proliferação celular (Xia *et al.*, 1995).

Foram realizados estudos limitados que investigaram a influência das partículas na via MAPK. Um estudo recente mostrou que as partículas causam a ativação da cascata de sinalização celular JNK, após a absorção ou interação com células epiteliais do pulmão de rato. Timblin *et al.* (1998) mostram, nestes estudos, que a exposição de células epiteliais do pulmão de rato às partículas leva à fosforilação de c-Jun, e a ativação transcricional de genes AP-1 regulados leva à proliferação celular.

#### *Ativação do fator de transcrição*

As ROS e as citocinas inflamatórias causam a ativação dos fatores de transcrição NF-kB e AP-1 (Meyer *et al.* 1993). Além disso, as ROS têm sugerido atuar como moléculas mensageiro secundário no interior da célula (Sen e Packer, 1996). Os fatores de transcrição NF-kB e AP-1 têm mostrado ser regulados pelo estado redox intracelular. Ambos os fatores de transcrição possuem um grupo tiol de cisteína, do qual a oxidação leva à ativação do NF-kB e à sua translocação para o núcleo (Sen e Packer, 1996).

O NF-kB é um fator de transcrição importante na regulação de vários genes intrínsecos à inflamação, proliferação e defesas pulmonares (Thanos e Maniatis, 1995), incluindo as citocinas, óxido nítrico sintase, moléculas de adesão e proto-oncogenes, tais como c-myc. As subunidades de proteínas que se ligam a elementos nucleares NF-kB são membros da família de genes Rel e ocorrem no citoplasma da célula ligada à proteína inibidora (I $\kappa$ B). O processo da ativação de NF-kB envolve a fosforilação citoplasmática, ubiquitinação e subsequente degradação proteolítica das subunidades inibidoras I $\kappa$ B de NF-kB (Palombella *et al.*, 1994; Israel, 1995). A liberação de NF-kB a partir de I $\kappa$ B permite expor o sítio da localização nuclear nas subunidades NF-kB, de modo a que possa migrar para o núcleo. Uma vez no núcleo, o complexo do fator de transcrição ativado que inclui subunidades da proteína p65 (Schmitz e Baeuerle, 1991) liga-se às regiões promotoras de genes que possuem sequências de consenso de ligação do NF-kB do ADN, tais como c-myc (LaRosa *et al.*, 1994) e óxido nítrico sintase (Xie *et al.*, 1994).

AP-1 é uma família de fatores de transcrição adicionais que interagem com outras sequências reguladoras conhecidas como elemento de resposta TPA (TRE) ou AP-1 (Angel e Karin, 1991). Os fatores de transcrição AP-1 incluem homodímeros (Jun/Jun) e heterodímeros (Fos/Jun) complexos codificados por vários membros das famílias de c-fos e de c-jun de proto-oncogenes. As ramificações funcionais de transativação de c-fos e de c-jun podem ser específicos de tipos de células mas as proteínas Fos e Jun podem regular a expressão de outros genes necessários para a progressão através do ciclo celular, apoptose ou transformação celular (Angel e Karin, 1991). Tem sido demonstrado em vários tipos de células que fibras de amianto aumentam as atividades de ligação ao ADN de AP-1 (Heintz *et al.*, 1993; Howden e Faux, 1997) e NF- $\kappa$ B (Gilmour *et al.*, 1997; Howden e Faux, 1997) e a transativação de AP-1 (Timblin *et al.*, 1995) e a expressão de gene dependente NF- $\kappa$ B (Janssen *et al.*, 1995). Mais recentemente, Quay *et al.* (1998) demonstraram que cinzas volantes de óleo residual podem também aumentar a ligação ao ADN de NF- $\kappa$ B nas células epiteliais brônquicas. Simeonova e Luster (1996), utilizando células A549 transfetadas com uma construção que contém o gene IL-8 da região promotora, foram capazes de mostrar que o amianto crocidolite induziu uma ligação de proteínas nucleares ao sítio da ligação NF- $\kappa$ B do promotor IL-8. Além disso, estudos recentes que utilizaram partículas ambientais mostraram uma ativação transcricional de genes dependentes AP-1 em células epiteliais do pulmão de rato (Timblin *et al.*, 1998).

NF- $\kappa$ B liga-se ao promotor pelo gene que codifica I $\kappa$ B, levando a um aumento na transcrição e tradução desta subunidade inibidora. A proteína resultante é capaz de entrar no núcleo e ligar-se ao NF- $\kappa$ B, o que resulta na sua dissociação de ADN e transferência para o citoplasma. Os níveis de proteína I $\kappa$ B podem ser avaliados através do método western blotting. Dados recentes (Schins *et al.*, 1998) sugerem que diferentes tipos de partículas variam nas suas influências no nível de I $\kappa$ B expresso nas células A549. As diferenças entre partículas ultrafinas e partículas maiores respiráveis não foram ainda completamente elucidadas. A ativação de fatores de transcrição pode ser investigada através de vários métodos incluindo os ensaios de mobilidade em gel da ligação de ADN do fator de transcrição, análise imunohistoquímica da localização celular, ensaio da transativação de genes utilizando construções repórter e western blotting dos níveis de proteínas.

#### *Testes in vitro para genotoxicidade*

O reconhecimento da carcinogenese como o culminar complexo dos danos, reparações e mutações do ADN que são cromossômicas e a nível do gene, metilação do ADN, transdução de sinal, tradução, etc. significa que há um grande conjunto de testes que podem ser utilizados para detetar a capacidade das partículas em causar cancro. De facto, há alguma sobreposição com os testes pró-inflamatórios descritos acima, uma vez que a inflamação pode desempenhar um papel-chave na carcinogenese de algumas partículas tais como o quartzo (por exemplo, Donaldson e Born, 1998). Os tipos de teste disponíveis incluem ensaios de transformação de células de mamíferos, quebras de ADN, aductos oxidativos do ADN, teste micronúcleo e inibição da reparação de ADN. Estes ensaios são revistos extensivamente em Fubini *et al.*, (1998) no que diz respeito à sua utilização para detetar os efeitos das partículas. É importante notar que os efeitos carcinogénicos detetados para um número de partículas em modelos animais, por exemplo, o quartzo, e algumas partículas não-tóxicas em excesso, são uma consequência da inflamação e, por isso, não seriam detetadas por testes de genotoxicidade «clássicos».

#### **2.3. Estudos em Animais**

Os ratos são a referência nos estudos toxicológicos e os ratos são utilizados extensivamente para estudar os efeitos das partículas. A questão da sobrecarga deve, no entanto, ser mantida em mente (ver abaixo) quando considerada a exposição, e os estudos de instilação devem também ser interpretados com cuidado. Existe um movimento em direção à substituição dos animais por sistemas de testes humanos e isso continua a ser um objetivo importante.

#### *Instilação intratequeal*

Na instilação, uma massa da amostra de partículas é instilada nos pulmões de ratos anestesiados num pequeno volume de solução salina. Embora a instilação tenha vários problemas por causa da dose elevada e da elevada taxa da dose entregue no bólus, esta técnica tem valor na comparação entre amostras de partículas. A técnica é mais problemática para as fibras que têm tendência a acumularem-se e a ligarem pequenas vias aéreas levando a granulomas nos espaços aéreos. No entanto, uma comparação entre instilação e inalação de partículas demonstrou que os mesmos tipos de respostas qualitativas foram observados (Henderson *et al.*, 1995). A técnica pode ser utilizada para estudos de histopatologia, mas é utilizada mais frequentemente em combinação com a LBA para estudar a resposta inflamatória a curto e médio-prazo a uma partícula suspeita, em relação a uma partícula patogénica tal como o quartzo e uma partícula não patogénica como o TiO<sub>2</sub> pigmento grau (por exemplo, Zhang *et al.*, 1998). Há um problema distinto de «sobrecarga local» das defesas do pulmão quando partículas não tóxicas são utilizadas neste ensaio, portanto, é melhor utilizada em estudos de comparação para partículas tóxicas com a inclusão de controlos relevantes.

#### *Estudos de inalação*

Estudos de inalação são realizados normalmente em protocolos convencionais de toxicologia para determinar a toxicidade provável das partículas. Os ratos são mantidos em câmaras que proporcionam a exposição quer do corpo todo quer apenas do nariz a nuvens de partículas convencionalmente, durante até 7 horas por dia, 5 dias por semana (Wilson, 1990). Em vários pontos durante a exposição e pós-exposição, os ratos são mortos por diversos parâmetros. Protocolos convencionais são mostrados na Tabela 6.

#### **Tabela 6.** Durações diferentes de estudos toxicológicos

##### **Estudo, Escala de Tempo, Parâmetros Normalmente Medidos**

Subagudo, até 14 dias, LBA, bioquímica

Subcrónico, até 90 dias, bioquímica, histopatologia, carga pulmonar

Crónico, 6 meses a 2 anos, bioquímica, histopatologia, carga pulmonar

Carcinogenicidade, 24 a 30 meses, bioquímica, histopatologia, carga pulmonar

Mecanicista, normalmente a curto-prazo, LBA, técnicas especiais, carga pulmonar

#### *Monitorização da exposição, dose e resposta*

Os componentes chave do paradigma toxicológico, exposição, dose e resposta, necessitam de uma atenção especial na toxicologia de inalação, a fim de interpretar os resultados. A exposição precisa de ser realizada com uma nuvem de partículas de Dae correto para garantir um depósito suficiente do material na área de interesse, por exemplo, as vias aéreas ou a zona respiratória (Schlesinger *et al.*, 1998). Os pontos de corte para estas regiões podem ser muito íngremes no rato e, por isso, isto requer consideração e monitorização devidas. Mortes em séries de ratos precisam de ser realizadas para a quantificação da concentração de tecido do pulmão para garantir que a dosagem adequada dos tecidos-alvo foi conseguida. Isto é normalmente conseguido através da incineração ou digestão do tecido do pulmão e da massa ou através de medidas químicas da carga de partículas por pulmão [por exemplo, isto pode ser refinado com a contagem do tamanho das partículas, por exemplo, fibras) ou uma micro-dissecação preliminar do pulmão para quantificar a distribuição dentro dos diferentes compartimentos do pulmão (por exemplo, pleura ou ductos alveolares)]. A resposta pode ser da extensão da inflamação até à proporção dos tumores e é discutida abaixo.

#### *A dose e a sobrecarga máximas toleradas*

Como resultado do aumento da demonstração e da elucidação do fenómeno de «sobrecarga» em ratos de laboratório expostos a poeiras de baixa toxicidade, a escolha de um esquema de exposição é cada vez mais importante.

**Fig. 4.** Um modelo hipotético para os eventos durante a sobrecarga.  
Acumulação de doses

Desobstrução prejudicada

Partículas não tóxicas a exposições elevadas

Macrófago, carga de partículas alta, mediadores, inflamação

Partículas não fagocitadas, fatores de crescimento, oxidantes

Epitélio, estimulação ou dano, proliferação epitelial, fibrose, mutações, neoplasia

A sobrecarga clássica ocorre em ratos expostos a níveis muito elevados de partículas em suspensão, que se acumulam nos pulmões até a um ponto em que há uma falha de desobstrução, aumento da acumulação de dose, inflamação, proliferação, fibrose e produção de tumor (Mauderly e McCunney, 1996). O mecanismo de sobrecarga não está bem compreendido, mas os elementos essenciais são mostrados na Fig. 4.

A implicação importante para a toxicologia por inalação é que uma exposição suficientemente elevada para qualquer partícula em suspensão irá resultar num resultado patológico falso-positivo. A dose máxima tolerada (DMT) é um conceito que tem isto em conta e tenta realizar a exposição a um nível que não esmague as defesas ou as funções de desintoxicação do tecido-alvo, causando a eliciação de uma resposta que não ocorre em níveis de exposição plausíveis. O desempate é, deste modo, entre a DMT e o aumento da exposição para neutralizar a sensibilidade relativa dos bioensaios em ratos, que normalmente utilizam até 50 ratos por grupo de dose, visto que a maioria dos efeitos adversos em humanos surgem em menos de 1 em 50 indivíduos. A DMT é obtida a partir de estudos de variação de dose que procuram determinar a que ponto na escala da dose há uma alteração na natureza linear da resposta do órgão-alvo. Operacionalmente, na toxicologia por inalação, isto significa que a concentração da exposição da DMT é escolhida como a exposição máxima na qual não existe diminuição da desobstrução, isto é, abaixo do nível de sobrecarga.

Para evitar confusão por causa de um efeito de sobrecarga em estudos com partículas de baixa toxicidade, a exposição deve ser realizada a uma exposição que não cause inibição da desobstrução ou inflamação excessiva. A massa das partículas no pulmão não parece ser a melhor métrica para a previsão de sobrecarga, mas a área da superfície parece prever o início da sobrecarga para duas partículas não-tóxicas muito diferentes (Tran *et al.*, 1998); a dose da área da superfície que causa sobrecarga foi de 2-300 cm<sup>2</sup> por rato. Assim, a dosimetria em termos de área da superfície tal como a massa deve também ser considerada na escolha da concentração da exposição e do regime de exposição.

#### *Efeitos imunológicos das partículas*

No caso das partículas que podem ser sensibilizadoras ou podem desencadear efeitos nos indivíduos sensibilizados, pode ser realizado um teste especial. Kimber e a sua equipa (por exemplo, Kimber *et al.*, 1996) publicaram bioensaios para detetar alérgenos respiratórios baseados em duas propostas: (1) a deteção convencional de IgE contra o alérgeno, (2) células do nódulo linfático do pulmão de animais tratados com o alérgeno respiratório que são tratadas para citocinas Th2 interleucinas 4 e 10 e a citocina Th1 interferon gama onde os primeiros são geralmente aumentados nos ratos expostos a alérgenos respiratórios. Pode esperar-se que estes ensaios se tornem mais refinados à medida que o mecanismo de doença pulmonar alérgica melhore. Para partículas suspeitas de causarem alveolite alérgica extrínseca, um perfil de LBA, testes para a ativação complementar e específica do IgM e IgG, e evidência histológica de doença granulomatosa devem ser realizados depois da exposição intratraqueal ou por instilação convencionais (Sharma e Fujimara, 1995). Para as partículas que se espera que agravem a asma, Gilmour e os colaboradores (1996) descreveram ensaios para analisar o efeito da co-exposição a poluentes na resposta imunitária e inflamatória aos alérgenos comuns.

#### *Efeitos na atividade microbiana dos pulmões*

A capacidade do pulmão em resistir à infeção é uma função importante que pode ser comprometida através da exposição a partículas, uma vez que as partículas podem ter efeitos nos macrófagos e nas

células epiteliais que podem comprometer as suas funções microbicidas. Isto foi recentemente revisto por Thomas e Zelikoff (1999). A redução das defesas dos pulmões contra as bactérias é descrita depois da exposição a metais e a partículas de madeira queimada. Esta é uma área importante onde é necessária mais informação e onde partículas específicas podem ter um impacto considerável.

### **3. Conclusão: Uma Abordagem em Camadas para Testar uma Nova Partícula**

O seguinte representa um resumo da abordagem aqui tomada para o teste das partículas de toxicidade desconhecida. É um sistema às camadas que pode ser iniciado ou parado em qualquer ponto, dando vários graus de confiança sobre a toxicidade potencial:

- (1) Considerar o tamanho da partícula, tirar conclusões sobre o seu local de depósito e a probabilidade de depósito substancial nos diferentes compartimentos dos pulmões.
- (2) Determinar a composição e a biopersistência da partícula e avaliar a partícula contra outras partículas de estrutura semelhante para antecipar os prováveis e os tipos de efeitos adversos.
- (3) Munido de dados da avaliação, realizar testes celulares apropriados para determinar se há alguma evidência de toxicidade.
- (4) Realizar estudos de instilação com a devida consideração da dose e da inclusão do controlo positivo e negativo das partículas.
- (5) Realizar estudos por inalação em animais, mas também potencialmente no ser humano.
- (6) Para compreender o mecanismo de ação tóxica das partículas, podem ser realizados estudos mecanicistas e reducionistas adicionais sobre as respostas celulares e moleculares desencadeadas pelas partículas.

Em qualquer ponto da abordagem acima, a partícula pode ser exonerada de prováveis efeitos tóxicos e os níveis de teste subsequentes não precisam de ser realizados. Por outro lado, o sistema pode também ilustrar um aspeto importante da toxicidade, que merece um estudo adicional apoiado em protocolos especializados.





## Anexo C – Glossário

<b>Termo</b>	<b>Equivalente</b>	<b>Definição</b>	<b>Fonte</b>
Aerodynamic equivalent diameter (AED)	Diâmetro aerodinâmico equivalente (DAE)	Diâmetro de uma esfera hipotética de densidade unitária (1g/cm <sup>3</sup> ) a qual tem a mesma velocidade terminal de sedimentação da partícula no ar, independente do seu tamanho geométrico, forma e densidade real.	<a href="http://www.avatec.com.br/v3/m_perq_resp.asp?id=295&amp;q=1">http://www.avatec.com.br/v3/m_perq_resp.asp?id=295&amp;q=1</a>
Allergens	Alergénio	Substância que, introduzida num organismo, produz alergia	<a href="http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/alerq%C3%A9nio">http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/alerq%C3%A9nio</a>
Amosite	Amosite	Sinónimo de grunerite. Mineral de cor castanha composto predominantemente por ferro.	<a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=21&amp;cad=rja&amp;ved=0CDAQFjAAOBQ&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.forma-te.com%2Fmediateca%2Fdownload-document%2F5055-manual-sobre-o-amianto.html&amp;ei=od9pUOCvHcmZhQeTr4CgCg&amp;usq=AFQjCNHds_g&amp;siq2=a2WMxHLJOrAtS4Uvm57Y2Q">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=21&amp;cad=rja&amp;ved=0CDAQFjAAOBQ&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.forma-te.com%2Fmediateca%2Fdownload-document%2F5055-manual-sobre-o-amianto.html&amp;ei=od9pUOCvHcmZhQeTr4CgCg&amp;usq=AFQjCNHds_g&amp;siq2=a2WMxHLJOrAtS4Uvm57Y2Q</a>
Apocrine secretion	Secreção apócrina	Perda de citoplasma apical. O produto de secreção é recolhido no ápice celular e depois vertido.	<a href="http://evunix.uevora.pt/~fcs/HistoVet_glandulas2.htm">http://evunix.uevora.pt/~fcs/HistoVet_glandulas2.htm</a>
Atherogenesis	Aterogénese	Aparecimento e progressivo desenvolvimento das lesões de aterosclerose.	<a href="http://www.fpcardiologia.pt/docs/N17.pdf">www.fpcardiologia.pt/docs/N17.pdf</a>
Bacteria	Bactéria	Microorganismo procaríota unicelular e que, habitualmente se multiplica por divisão celular.	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/bact%C3%A9ria">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/bact%C3%A9ria</a>
Bacterial endotoxins	Endotoxinas bacterianas	Lipopolissacarídeos da superfície da membrana de bactérias Gram-negativas. Poderão provir de bactérias vivas ou de fragmentos de bactérias mortas.	<a href="http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSTIVOS_MEDICOS/ORGANISMO_NOTIFICADO/RECOMENDACOES/pirogenios.pdf">http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSTIVOS_MEDICOS/ORGANISMO_NOTIFICADO/RECOMENDACOES/pirogenios.pdf</a>
Bacteriostatic proteins	Proteínas bacteriostáticas	Inibem o crescimento e divisão sem morte celular das bactérias.	<a href="https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/512/3/Disserta%C3%A7%C3%A3o.pdf">https://www.repository.utl.pt/bitstream/10400.5/512/3/Disserta%C3%A7%C3%A3o.pdf</a> <a href="http://www.instituto-camoes.pt/glossario/Textos/Medicina/HTM/curar.html">http://www.instituto-camoes.pt/glossario/Textos/Medicina/HTM/curar.html</a> <a href="http://users.med.up.pt/cc04-10/Microdesgravadas/20_Esterilizacao.pdf">http://users.med.up.pt/cc04-10/Microdesgravadas/20_Esterilizacao.pdf</a>
Bone marrow	Medula óssea	Tecido de consistência mole que preenche a parte central dos ossos longos e as diferentes cavidades e aréolas dos ossos esponjosos.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/medula_ossea">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/medula_ossea</a>
Bowman's glands	Glândulas de Bowman	Localizadas na lâmina própria. Segregam muco que humidifica a superfície, solubiliza as substâncias odoríferas	<a href="https://woc.uc.pt/ffuc/getFile.do?tipo=2&amp;id=1887">https://woc.uc.pt/ffuc/getFile.do?tipo=2&amp;id=1887</a>

		presentes no ar e limpa os recetores olfativos de estímulos prévios.	
Bronchi	Brônquios	Canal que se segue à traqueia, através do qual o ar chega aos alvéolos pulmonares. A traqueia divide-se em dois brônquios principais (direito e esquerdo) que penetram nos pulmões e cujas ramificações formam a árvore brônquica	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/bronquio">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/bronquio</a>
Broncho-alveolar lavage	Lavagem brônquica	Realiza-se administrando um líquido na árvore brônquica principal, para conseguir fluidificação das secreções brônquicas.	<a href="http://www.e-fisioterapia.com/forum/artigos-respiratoria-em-fisioterapia/20-fisioterapia-respiratoria.html">http://www.e-fisioterapia.com/forum/artigos-respiratoria-em-fisioterapia/20-fisioterapia-respiratoria.html</a>
Cadmium	Cádmio	Metal macio, de cor entre o branco e o prateado, que ocorre naturalmente na crosta terrestre, podendo ser encontrado em minerais, em combinação com outros elementos.	<a href="http://www.fm.ul.pt/democophesportugal/materiais/FactosCadmio.pdf">http://www.fm.ul.pt/democophesportugal/materiais/FactosCadmio.pdf</a>
Cell debris	Detritos celulares	Resíduos de células que se desintegraram através de metabolismos do organismo.	<a href="http://www.instinto.pt/site/artigo.php?AGtTZAtela9Xr1tela9Xr1=ADNTMVRmCGwtela9Xr1">http://www.instinto.pt/site/artigo.php?AGtTZAtela9Xr1tela9Xr1=ADNTMVRmCGwtela9Xr1</a> <a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/detrito?homografia=0">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/detrito?homografia=0</a>
Chelating agents	Agentes quelantes	Moléculas que se ligam fortemente numa estrutura em anel aos metais.	<a href="http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g1_mercurio/trata.html">http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g1_mercurio/trata.html</a>
Chemokines	Quemoquinas	Substâncias inflamatórias que invadem o tecido pulmonar e guiam a migração das células cancerígenas para esse órgão, onde se agrupam em metástases.	<a href="http://www.alert-online.com/pt/news/health-portal/descoberto-mecanismo-da-formacao-de-metastases-no-pulmao">http://www.alert-online.com/pt/news/health-portal/descoberto-mecanismo-da-formacao-de-metastases-no-pulmao</a>
Chemoreceptor	Quimiorreceptor	Órgão ou região do corpo sensível aos excitantes químicos capazes de desencadear diversas reações fisiológicas no organismo.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/quimiorreceptor">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/quimiorreceptor</a>
Cholinergic parasympathetic nerve fibres	Fibras nervosas parassimpáticas colinérgicas	Pertencem ao sistema nervoso parassimpático (que faz parte do Sistema Nervoso Periférico) e libertam acetilcolina.	<a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=9&amp;cad=rja&amp;ved=0CF0QFjAI&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.e-sec-viso.rcts.pt%2Fpsicologia%2Fsistema_nervoso_periferico.pps&amp;ei=Hf1qUITqIM-DhOfj0IHYCw&amp;usq=AFQjCNHcjwJ0YAcPiD6qTq7zE3-2j5no7w&amp;sig2=faQIwv7tPO3vOnoYE3IuJQ">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=9&amp;cad=rja&amp;ved=0CF0QFjAI&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.e-sec-viso.rcts.pt%2Fpsicologia%2Fsistema_nervoso_periferico.pps&amp;ei=Hf1qUITqIM-DhOfj0IHYCw&amp;usq=AFQjCNHcjwJ0YAcPiD6qTq7zE3-2j5no7w&amp;sig2=faQIwv7tPO3vOnoYE3IuJQ</a> <a href="http://www.infopedia.pt/\$sistema-nervoso-parassimpatico">http://www.infopedia.pt/\$sistema-nervoso-parassimpatico</a> <a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=2&amp;cad=rja&amp;ved=0CDgQFjAB&amp;url=http%3A%2F%2Fnebm.jst.utl.pt%2Frepositorio%2Fdownload%2F2311&amp;ei=tP5qUI-">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=2&amp;cad=rja&amp;ved=0CDgQFjAB&amp;url=http%3A%2F%2Fnebm.jst.utl.pt%2Frepositorio%2Fdownload%2F2311&amp;ei=tP5qUI-</a>

			<a href="http://www.manualmerck.net/?id=98&amp;cn=909#iqe1">GBNGzhAeAm4CIDg&amp;usq=AFQjCNFxi2p-IU5eeVKtEIo3HpPxG10Zew&amp;siq2=UELP74kUBuA59-yKBJAbZA</a> <a href="http://www.manualmerck.net/?id=98&amp;cn=909#iqe1">http://www.manualmerck.net/?id=98&amp;cn=909#iqe1</a>
Cilia	Cílios	Minúsculas projeções semelhantes a pestanas (cílios) nas células nervosas.	
Coronary artery disease	Doença arterial coronária	Estreitamento das artérias coronárias (que irrigam o músculo cardíaco - miocárdio), devido ao desenvolvimento de placas de aterosclerose no seu interior.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/doenca_coronaria">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/doenca_coronaria</a>
Coronary atheroma	Ateroma coronário	Depósito lipídico, amarelado, grumoso (semelhante a papas), formado na parede interna das artérias coronárias.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/ateroma">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/ateroma</a>
Crocidolite asbestos	Amianto crocidolite	Amianto azul. Asbesto do tipo anfíbola que representa um grupo de fibras minerais em forma de agulha.	<a href="http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Amianto/paginas/amianto_det.htm">http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Amianto/paginas/amianto_det.htm</a>
Deoxyuridine	Desoxiuridina	Antimetabólito que é convertido a trifosfato de desoxiuridina durante a síntese de DNA.	<a href="http://www.lookformedical.com/search.php?q=Desoxiuridina&amp;lang=3&amp;src=definitions">http://www.lookformedical.com/search.php?q=Desoxiuridina&amp;lang=3&amp;src=definitions</a>
Dephosphorylation	Desfosforação	Remoção do fósforo. A desfosforação processa-se normalmente através da reação de oxidação do fósforo a fosfeto.	<a href="http://equilibriumtrix.net/parte8.pdf">http://equilibriumtrix.net/parte8.pdf</a>
Diesel soot	Fuligem do combustível	Substância proveniente da decomposição do combustível que se evolua dele com o fumo.	<a href="http://www.priberam.pt/dlpo/default.aspx?pal=fuligem">http://www.priberam.pt/dlpo/default.aspx?pal=fuligem</a>
DNA methylation	Metilação do ADN	Modificação química que se observa pela ligação de um grupo metil ao carbono 5 da citosina.	<a href="http://repositorio.ipcb.pt/bitstream/10400.11/676/1/1997%20Ribeiro%20Agroforum.pdf">http://repositorio.ipcb.pt/bitstream/10400.11/676/1/1997%20Ribeiro%20Agroforum.pdf</a>
Fenestra	Fenestras	Buracos bilateralmente simétricos no osso temporal.	<a href="http://pt.wikipedia.org/wiki/Cr%C3%A2nio">http://pt.wikipedia.org/wiki/Cr%C3%A2nio</a>
Fluorimetry	Fluorimetria	Técnica de análise que faz uso das propriedades fluorescentes dos materiais.	<a href="http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/fluorimetria">http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/fluorimetria</a>
Fungi	Fungo	Forma de vida simples que pode ser saprófita ou parasita. Existem muitas espécies de fungos, alguns dos quais podem ser patogénicos, provocando doenças da pele ou de outros órgãos (micoses ou alergias)	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/fungo">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/fungo</a>
Glutamyl	gama-glutamil	Enzima produzida pelo	<a href="http://www.manualmerck.net/?id=141&amp;cn=1924#tbl">http://www.manualmerck.net/?id=141&amp;cn=1924#tbl</a>

transpeptidase	transpeptidase	fígado, pâncreas e rins que aparece no sangue se houver lesão destes órgãos.	
Glutamylcysteine synthetase	gama-glutamylcisteína sintetase	Uma das etapas para a síntetização da glutatona. Usa o glutamato e a cisteína como substratos formando o dipeptídeo $\gamma$ -GluCys, o qual se combina com a glicina numa reação catalisada pela glutatona sintetase (GS) para a geração de GSH.	<a href="http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2505/1/TM_15593.pdf">http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/2505/1/TM_15593.pdf</a>
Glutathione	Glutathione	Antioxidante hidrossolúvel, reconhecido como o tiol não proteico mais importante nos sistemas vivos. Trata-se de um tripéptido linear, constituído por três aminoácidos: ácido glutâmico, cisteína e glicina, sendo o grupo tiol da cisteína o local ativo responsável pelas suas propriedades bioquímicas.	<a href="http://pt.wikipedia.org/wiki/Glutathione">http://pt.wikipedia.org/wiki/Glutathione</a>
Goblet cells	Células caliciformes	Em forma de cálice.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/caliciforme">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/caliciforme</a>
Homolytic cleavage	Clivagem homolítica	Divisão de uma ligação produzindo dois radicais.	<a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=2&amp;cad=rja&amp;ved=0CDkQFjAB&amp;url=http%3A%2F%2Ffiles.ciencia-em-si.webnode.pt%2F200000550-dc4ccdc943%2FGlossario-de-Quimica.pdf&amp;ei=VxdrUMKPPiPKhAf0xYGgBw&amp;usq=AFOjCNH92SZIBPTy0TX5YU-jP8ira34IQ&amp;siq2=KBZEbvK877qDqz9wt22-w">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=2&amp;cad=rja&amp;ved=0CDkQFjAB&amp;url=http%3A%2F%2Ffiles.ciencia-em-si.webnode.pt%2F200000550-dc4ccdc943%2FGlossario-de-Quimica.pdf&amp;ei=VxdrUMKPPiPKhAf0xYGgBw&amp;usq=AFOjCNH92SZIBPTy0TX5YU-jP8ira34IQ&amp;siq2=KBZEbvK877qDqz9wt22-w</a>
Hygroscopicity	Higroscopicidade	Qualidade de um produto para absorver a humidade do ar, de forma a estabelecer um equilíbrio com o meio ambiente.	<a href="http://www.engenhariacivil.com/dicionario/higroscopicidade">http://www.engenhariacivil.com/dicionario/higroscopicidade</a>
Hypoxia	Hipoxia	Diminuição do teor de oxigénio do sangue.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/hipoxemia_o_u_hipoxia">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/hipoxemia_o_u_hipoxia</a>
Immune response	Resposta imunitária	Resposta inata do sistema imunitário à invasão por agentes estranhos no organismo, através de um ataque específico de modo a neutraliza-los ou destruí-los.	<a href="http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigo&amp;encid=634">http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigo&amp;encid=634</a>
Immunohistochemical analysis	Análise imunohistoquímica	Processo de localizar antígenos em células de uma amostra de tecido explorando o princípio da ligação específica de anticorpos a antígenos	<a href="http://pt.wikipedia.org/wiki/Imuno-histoqu%C3%ADmica">http://pt.wikipedia.org/wiki/Imuno-histoqu%C3%ADmica</a>

		no tecido biológico.	
in situ chemiluminescence	in situ quimioluminescência	Emissão de luz associada a uma reduzida emissão de energia térmica resultante de uma determinada reação química.	<a href="http://www.wikienergia.com/~edp/index.php?title=Quimioluminesc%C3%Aancia">http://www.wikienergia.com/~edp/index.php?title=Quimioluminesc%C3%Aancia</a>
Interstitialisation	acesso intersticial das partículas	Infiltração de partículas não fagocitadas no interstício.	<a href="http://www.hospitaldaarrabida.pt/upload/11/fckeditor_files/file/Documentacao_Tertulias%20Hospital%20Arrabida/10_HospArrabida_Intersticio%20pulmonar.pdf">http://www.hospitaldaarrabida.pt/upload/11/fckeditor_files/file/Documentacao_Tertulias%20Hospital%20Arrabida/10_HospArrabida_Intersticio%20pulmonar.pdf</a> <a href="http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/iacs/acts/watch/130105/p2annex1.pdf">http://www.hse.gov.uk/aboutus/meetings/iacs/acts/watch/130105/p2annex1.pdf</a>
Ischaemic heart disease	Doença isquémica do coração	Causada por alterações nas artérias que prejudicam o bom funcionamento do coração.	<a href="http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i005646.pdf">http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i005646.pdf</a>
Lacrimal glands	Glândulas lacrimais	Localiza-se na fossa lacrimal, no ângulo supero-externo da órbita, desembocando no fundo saco conjuntival superior. Responsável pela secreção de lágrimas.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/lacrimal">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/lacrimal</a> <a href="http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/Sistema%20Lacrimal.pdf">http://www.antonioramalho.com/direscrita/ficheiros/Sistema%20Lacrimal.pdf</a>
Lactoferrin	Lactoferrina	glicoproteína existente no soro de leite que tem como característica o facto de se ligar ao ferro.	<a href="http://novopanorama.pontedelima.com/saude-descoberta-mundial-na-universidade-do-minho/">http://novopanorama.pontedelima.com/saude-descoberta-mundial-na-universidade-do-minho/</a>
Lymphocytes	Linfócitos	pequeno leucócito mononucleado presente no sangue, na medula e nos tecidos linfoides, que se caracteriza por um núcleo com estrutura grosseira, de cor carregada, e um citoplasma hialino mais ou menos basófilo, que aparece a azul-celeste nos esfregaços tratados com os corantes habituais.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/linfocito">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/linfocito</a>
Lysozyme	Lisozima	Enzima presente em meios biológicos tais como secreções – lágrimas, saliva, muco nasal, clara de ovo – que destrói os componentes polissacarídeos das paredes celulares bacterianas.	<a href="http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/lisozima">http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/lisozima</a> <a href="http://www.dbio.uevora.pt/jaraujo/biocel/celulas.procarioticas.htm">http://www.dbio.uevora.pt/jaraujo/biocel/celulas.procarioticas.htm</a>
maxillary nerves	Nervos maxilares	Um dos ramos do nervo trigémeo. Tem origem dentro do crânio, no gânglio trigeminal, e sai pelo forâmen redondo.	<a href="http://pt.wikipedia.org/wiki/Nervo_maxilar">http://pt.wikipedia.org/wiki/Nervo_maxilar</a> <a href="http://www.ff.ul.pt/~mcmarques/Microsoft%20PowerPoint%20-%20PATOLOGIASDOSISTEMANERVOSO.pdf">http://www.ff.ul.pt/~mcmarques/Microsoft%20PowerPoint%20-%20PATOLOGIASDOSISTEMANERVOSO.pdf</a>
Merocrine secretion	Secreção merócrina	O produto de secreção sai das células por exocitose; não há perda de	<a href="http://evunix.uevora.pt/~fcs/HistoVet_glandulas2.htm">http://evunix.uevora.pt/~fcs/HistoVet_glandulas2.htm</a> <a href="http://www.resumos.net/files/ensinosuperior/cienciasfarmaceuticas/iscsem/histologia/apontamentos_histologia.pdf">http://www.resumos.net/files/ensinosuperior/cienciasfarmaceuticas/iscsem/histologia/apontamentos_histologia.pdf</a>

		citoplasma.	
Mesothelioma	Mesotelioma	Tumor constituído a partir do mesotélio das membranas serosas (pleura, pericárdio).	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/mesotelioma">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/mesotelioma</a>
Microbicidal activity	Atividade microbicida	Que mata ou destrói os micróbios.	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/microbicida">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/microbicida</a>
Mucins	Mucina	Glicoproteína complexa presente nos mucos, no líquido sinovial, em certos quistos e, normalmente, na urina.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/mucina">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/mucina</a>
Mucus	Muco	Produto de secreção das glândulas mucosas, constituído principalmente por mucina que lhe confere um aspeto filamentososo e que contém, para além de outros constituintes, água, sais, células descamadas e leucócitos. O muco exerce uma função protetora das mucosas que cobre.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/muco">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/muco</a>
Myocardial infarction	Enfarte do miocárdio	Necrose de uma parte do músculo cardíaco devida à obstrução, geralmente por trombose, da artéria coronária correspondente.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/enfarte_do_miocardio">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/enfarte_do_miocardio</a>
Narrow nasal valve area	Área da válvula nasal estreita	Ângulo formado pelo bordo caudal do septo nasal e o bordo inferior da cartilagem lateral superior que inclui o orifício piriforme no assoalho do nariz no qual em condições normais está a cabeça da concha inferior.	<a href="http://www.otorrinousp.org.br/imageBank/seminarios/seminario_67.pdf">http://www.otorrinousp.org.br/imageBank/seminarios/seminario_67.pdf</a>
Cross-sectional area	Área da secção transversal	Representação da secção obtida por um corte segundo um plano perpendicular ao eixo da peça.	<a href="http://pt.wikipedia.org/wiki/Sec%C3%A7%C3%A3o_transversal#S">http://pt.wikipedia.org/wiki/Sec%C3%A7%C3%A3o_transversal#S</a>
Nasal airflow	Fluxo de ar nasal	Quantidade de ar inspirado e expirado através das fossas nasais.	<a href="http://mednet.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas\$Detail?idDoencas=AZD0140_017">http://mednet.unic.pt/portal/server.pt/community/Doencas/Doencas\$Detail?idDoencas=AZD0140_017</a>
Nasal cavity	Cavidade nasal	Cavidade oca no interior do nariz dividida em dois canais pelo septo nasal, que se estende desde os orifícios nasais até à parte posterior da garganta.	<a href="http://www.manualmerck.net/?id=235&amp;cn=1900">http://www.manualmerck.net/?id=235&amp;cn=1900</a>
Nasal defences	Mucosas nasais	Revestimento das fossas nasais, cuja principal função é a de produzir	

		uma secreção transparente, chamada de muco, que bloqueia a entrada de corpos estranhos ao organismo, tal como bactérias e poeiras.	
Nasal epithelium	Epitélio nasal (epitélio respiratório)	Mucosa das fossas nasais formada por um epitélio estratificado pavimentoso.	<a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=4&amp;cad=rja&amp;ved=0CEsQFjAD&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.exames.org%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D2157%26Itemid%3D45&amp;ei=j7dlUOyMHoPAhAeR1ICoCg&amp;usq=AFOjCNFLvt1ao3hM4EmeDxdeT4slSwJXGg&amp;sig2=-ieACwWwBi9OgNe3WtEvIq">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=4&amp;cad=rja&amp;ved=0CEsQFjAD&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.exames.org%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D2157%26Itemid%3D45&amp;ei=j7dlUOyMHoPAhAeR1ICoCg&amp;usq=AFOjCNFLvt1ao3hM4EmeDxdeT4slSwJXGg&amp;sig2=-ieACwWwBi9OgNe3WtEvIq</a> <a href="http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/epit%C3%A9lio">http://www.infopedia.pt/lingua-portuguesa/epit%C3%A9lio</a>
Nasal filtration	Filtração nasal	Preparação e limpeza do ar inspirado pelo nariz antes de este chegar aos pulmões.	<a href="http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&amp;id=175#3">http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigoEnc&amp;id=175#3</a> <a href="http://www.manualmerck.net/?id=235&amp;cn=1900&amp;ss=">http://www.manualmerck.net/?id=235&amp;cn=1900&amp;ss=</a>
Nasal vestibule	Vestíbulo nasal	Zona que se encontra mesmo por trás de cada narina.	<a href="http://www.manualmerck.net/?id=239&amp;cn=1945">http://www.manualmerck.net/?id=239&amp;cn=1945</a>
Nasolacrimal duct	Canal nasolacrimal	Canal que conduz as lágrimas do saco lacrimal ao meato do corneto inferior do nariz, compreendendo um tubo membranoso contido num canal ósseo limitado pela goteira lacrimal do osso maxilar e a fosseta lacrimal do únguis (osso lacrimal)	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/canal_lacrima/">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/canal_lacrima/</a> <a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/canal%20nasolacrimal?homografia=0">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/canal%20nasolacrimal?homografia=0</a>
Nasopharynx	Nasofaringe	Parte superior da faringe que comunica com as fossas nasais pelos coanos.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/rinofaringe">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/rinofaringe</a> <a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nasofaringe">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nasofaringe</a>
Neutrophils	Neutrófilos	Tipo de leucócito do sangue que possui núcleo lobulado e citoplasma granuloso. Representam o principal sistema de defesa celular do corpo contra as bactérias e os fungos.	<a href="http://www.infopedia.pt/\$neutrofilo">http://www.infopedia.pt/\$neutrofilo</a> <a href="http://www.manualmerck.net/?id=182&amp;cn=1430">http://www.manualmerck.net/?id=182&amp;cn=1430</a>
Olfactory epithelium	Epitélio olfativo	Órgão sensorial do olfato.	<a href="http://ria.ua.pt/bitstream/10773/7988/1/247251.pdf">http://ria.ua.pt/bitstream/10773/7988/1/247251.pdf</a>
Ophthalmic nerves	Nervo oftálmico	Um dos ramos do nervo trigémeo. Formado por três ramos, todos sensitivos, denominados nervos nasociliar, nervo frontal e nervo lacrimal, dispostos, respetivamente, nas posições medial, intermediária e lateral no interior da órbita.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nervo_trigem_eo">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nervo_trigem_eo</a> <a href="http://saber.sapo.pt/wiki/Nervo_oft%C3%A1lmico">http://saber.sapo.pt/wiki/Nervo_oft%C3%A1lmico</a>
Ozone	Ozono	Gás azul pálido, venenoso e	<a href="http://www.infopedia.pt/\$ozono">http://www.infopedia.pt/\$ozono</a>

		com um odor desagradável.	
Pathogenic organisms	Organismo patogénico	Micro-organismo capaz de produzir doenças.	<a href="http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigo&amp;id=552">http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=artigo&amp;id=552</a> <a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=6&amp;ved=0CF0QFjAF&amp;url=http%3A%2F%2Fbiodesafios.asa.pt%2F_upload%2Fbio12u3_h3skfb5z.ppt&amp;ei=LcplUOjoBI-zhAeJ5IGoCw&amp;usq=AFOjCNGQROKXM9TmRKz8vMdz5WJVLdXSQ&amp;sig2=wX2zQMCKZMKaV2kp0ZQA">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=6&amp;ved=0CF0QFjAF&amp;url=http%3A%2F%2Fbiodesafios.asa.pt%2F_upload%2Fbio12u3_h3skfb5z.ppt&amp;ei=LcplUOjoBI-zhAeJ5IGoCw&amp;usq=AFOjCNGQROKXM9TmRKz8vMdz5WJVLdXSQ&amp;sig2=wX2zQMCKZMKaV2kp0ZQA</a>
Periciliary fluid	Líquido periciliar	Fina camada de líquido que preenche o espaço periciliar do epitélio respiratório.	<a href="http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7140/1/TESE%20DE%20MARISA%20TEIXEIRA.pdf">http://repositorium.sdum.uminho.pt/bitstream/1822/7140/1/TESE%20DE%20MARISA%20TEIXEIRA.pdf</a>
Phagocytosis	Fagocitose	Processo pelo qual certos organismos unicelulares e certas células englobam e digerem corpos estranhos.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/faqocitose">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/faqocitose</a>
Phosphorylation	Fosforilação	Transferência de um grupo fosfato para um composto orgânico.	<a href="http://www.infopedia.pt/\$fosforilacao-oxidativa">http://www.infopedia.pt/\$fosforilacao-oxidativa</a>
Plasminogen activator inhibitor	Inibidor do ativador do plasminogénio	Inibe a função do Ativador do Plasminogénio Tecidual. Também apresenta alguma atividade inibitória sobre a plasmina e trombina.	<a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CDEQFjAA&amp;url=http%3A%2F%2Fusers.med.up.pt%2Ffcunha%2FPICU_Course_Traducoes_para_Internet%2F19_dic_Portuguese_vFinal.ppt&amp;ei=J9xIUkMVMi2YhQfCooHQAQ&amp;usq=AFOjCNHchCMqG_iM_Pulmc8HQN3LJE7REq&amp;sig2=zzGcLQf_uaz53IIGKCsGWfw">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=1&amp;ved=0CDEQFjAA&amp;url=http%3A%2F%2Fusers.med.up.pt%2Ffcunha%2FPICU_Course_Traducoes_para_Internet%2F19_dic_Portuguese_vFinal.ppt&amp;ei=J9xIUkMVMi2YhQfCooHQAQ&amp;usq=AFOjCNHchCMqG_iM_Pulmc8HQN3LJE7REq&amp;sig2=zzGcLQf_uaz53IIGKCsGWfw</a>
Pneumoconiotic dusts	Poeiras pneumoconiótico	Poeiras suscetíveis de provocar reações químicas ao nível dos alvéolos pulmonares, dando origem a doenças graves (pneumoconiose).	<a href="http://www.ehsportugal.com/temas.php?cat=&amp;scat=256">http://www.ehsportugal.com/temas.php?cat=&amp;scat=256</a>
Polymorphonuclear Leukocytes	Célula polimorfonuclear	Têm um núcleo lobado e o citoplasma com grânulos.	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/leuc%F3cito">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/leuc%F3cito</a>
Prostaglandins	Prostaglandinas	Nome genérico das substâncias hormonais existentes em numerosos tecidos. Existem diversos tipos, com propriedades biológicas notáveis e muito diversas: hipotensão, dilatação dos brônquios, estimulação do peristaltismo intestinal e das contrações uterinas.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/prostaglandina">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/prostaglandina</a>
Pyridine	Piridina	Composto heterocíclico com seis átomos contendo azoto.	<a href="http://www.infopedia.pt/\$piridina">http://www.infopedia.pt/\$piridina</a>
Sensory nerve	Nervo sensorial	Células nervosas especializadas na condução de impulsos, captados pelos recetores dos órgãos sensoriais.	<a href="http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=6&amp;ved=0CF4QFjAF&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.exames.org%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D1578%26Itemid%3D45&amp;ei=WeZIUfIMeWhQfkj4CYDA&amp;usq=AFOjCNFy0FO-xqWJ2hw9ZRK-adFqT9c1Qg&amp;sig2=rquWQzigrn7K2_-6KBPPFQ">http://www.google.pt/url?sa=t&amp;rct=j&amp;q=&amp;esrc=s&amp;source=web&amp;cd=6&amp;ved=0CF4QFjAF&amp;url=http%3A%2F%2Fwww.exames.org%2Findex.php%3Foption%3Dcom_docman%26task%3Ddoc_download%26gid%3D1578%26Itemid%3D45&amp;ei=WeZIUfIMeWhQfkj4CYDA&amp;usq=AFOjCNFy0FO-xqWJ2hw9ZRK-adFqT9c1Qg&amp;sig2=rquWQzigrn7K2_-6KBPPFQ</a>
Seromucous glands	Glândulas seromucosas	Segregam uma secreção mista constituída por	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/seromucosa">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/seromucosa</a> <a href="http://evunix.uevora.pt/~fcs/HistoVet_glandulas2.htm">http://evunix.uevora.pt/~fcs/HistoVet_glandulas2.htm</a>



		líquido seroso e por líquido mucoso.	
Signal transduction	Transdução de sinal	Comunicação intercelular. Formação de um sinal intracelular que inicia a resposta celular.	<a href="http://www.egasmoniz.edu.pt/ficheiros/ALUNOS/Anos_Anteriores/Aulas%20Bioq%20Metab%C3%B3lica%20PDF/INTRODU%C3%87%C3%83O%20%C3%80%20ENDOCRINOLOGIA%20E%20TRANSDU%C3%87%C3%83O%20DE%20SINAL.pdf">http://www.egasmoniz.edu.pt/ficheiros/ALUNOS/Anos_Anteriores/Aulas%20Bioq%20Metab%C3%B3lica%20PDF/INTRODU%C3%87%C3%83O%20%C3%80%20ENDOCRINOLOGIA%20E%20TRANSDU%C3%87%C3%83O%20DE%20SINAL.pdf</a>
Sinus node	Nódulo sinusal	Sistema elétrico do coração que faz com que surjam, de forma automática, estímulos elétricos que, ao serem transmitidos a todo o coração, vão levar à contração, de forma sequencial, das várias cavidades cardíacas, permitindo assim a circulação do sangue por todo o organismo.	<a href="http://www.instituto-camoes.pt/glossario/Textos/Medicina/HTM/disritmia.html">http://www.instituto-camoes.pt/glossario/Textos/Medicina/HTM/disritmia.html</a>
Stenosis	Estenose	Sinónimo de aperto.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/estenose">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/estenose</a>
Sulphur dioxide	Dióxido de enxofre	Gás incolor, muito solúvel na água. Pode provocar efeitos agudos e crónicos na saúde humana, especialmente ao nível do aparelho respiratório.	<a href="http://www.cienciaviva.pt/divulgacao/eventos/diasemcarros/enxofre.asp">http://www.cienciaviva.pt/divulgacao/eventos/diasemcarros/enxofre.asp</a>
Supernatants	Sobrenadante	Sinónimo de flutuante.	<a href="http://www.priberam.pt/DLPO/default.aspx?pal=sobrenadante">http://www.priberam.pt/DLPO/default.aspx?pal=sobrenadante</a>
Superoxide anion	Anião superóxido	Radical livre. Forma-se a partir da adição de um eletrão ao oxigénio molecular (O <sub>2</sub> ).	<a href="https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2711/1/Publica%C3%A7%C3%A3o_Nacional_Sress%20oxidativo.pdf">https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2711/1/Publica%C3%A7%C3%A3o_Nacional_Sress%20oxidativo.pdf</a>
Tachykinins	Taquicininas	Família de peptídeos que partilham o mesmo grupo carboxilo terminal na sequência aminoácida.	<a href="http://estudogeral.sib.uc.pt:8080/bitstream/10316/12573/3/ANG_tese.pdf">http://estudogeral.sib.uc.pt:8080/bitstream/10316/12573/3/ANG_tese.pdf</a>
Technetium	Tecnécio	Elemento químico radioativo sintetizado pelo bombardeamento do molibdeno por deuterões.	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Tecn%C3%A9cio">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/Tecn%C3%A9cio</a> <a href="http://nautilus.fis.uc.pt/st2.5/scenes-p/eleme04300.html">http://nautilus.fis.uc.pt/st2.5/scenes-p/eleme04300.html</a>
Thapsigargin	Tapsigargina	Veneno retirado da Thapsia garganica. Altamente tóxica.	<a href="http://www.pop.eu.com/news/7350/26/Planta-mediterranea-pode-ajudar-a-curar-o-cancro.html">http://www.pop.eu.com/news/7350/26/Planta-mediterranea-pode-ajudar-a-curar-o-cancro.html</a>
Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor	Inibidor da fibrinólise ativável pela trombina	Proenzima que se constitui em substrato para o complexo trombina-trombomodulina e que, uma vez ativado, degrada as lisinas C-terminais da fibrina parcialmente quebrada, impedindo que as mesmas propiciem feedback positivo para ativação do plasminogénio.	<a href="http://medicina.fm.usp.br/gdc/docs/revistadc_96_p.157-164%20854.pdf">http://medicina.fm.usp.br/gdc/docs/revistadc_96_p.157-164%20854.pdf</a>

Thrombogenesis	Trombogénese	Formação do coágulo sanguíneo durante o processo de coagulação.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/trombogenesis">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/trombogenesis</a>
Trachea	Traqueia	Canal fibrocartilágneo que dá continuação à laringe, situado à frente do esófago, e que termina no tórax, ao nível da 5. <sup>a</sup> vértebra dorsal, por dois ramos de bifurcação, os brônquios principais. A traqueia conduz o ar das vias aéreas superiores em direção aos brônquios e aos pulmões.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/traqueia">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/traqueia</a>
Trigeminal nerve reflex	Reflexo do nervo trigémeo	Nervo craniano que pertence ao V par. Deve o seu nome ao facto de estar dividido em três ramos ao nível do gânglio de Gasser: o nervo oftálmico, o nervo maxilar superior e o nervo maxilar inferior. O trigémeo assegura quase toda a inervação sensitiva da face e das cavidades que lhe estão anexas.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nervo_trigemino">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nervo_trigemino</a>
Uric acid	Ácido úrico	Produto final da degradação das purinas orgânicas e das purinas alimentares, presente no sangue no qual se pode acumular em certos estados patológicos, tais como a gota, e que é eliminado pela urina.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/acido_urico">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/acido_urico</a>
Vagus nerve	Nervo vago	Sinónimo de pneumogástrico. Nervo misto, sensitivomotor e parassimpático, que pertence ao X par de nervos cranianos. Inerva a faringe, o véu palatino, a laringe, a traqueia, os brônquios, os pulmões, o coração e os grandes vasos, o esófago e o estômago.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nervo_pneumogastrico">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/nervo_pneumogastrico</a>
Venous sinuses	Seios venosos	Veias importantes que formam verdadeiros lagos sanguíneos ao longo da dura-máter.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/dura-mater">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/dura-mater</a>
Vírus	Vírus	Grupo de agentes infecciosos muito pequenos que, na sua grande maioria, não são retidos por finíssimos	<a href="http://www.infopedia.pt/termos-medicos/v%C3%ADrus">http://www.infopedia.pt/termos-medicos/v%C3%ADrus</a>

		<p>filtros que retêm as bactérias, nem são visíveis ao microscópio de luz polarizada. São parasitas celulares obrigatórios e só se reproduzem a partir do seu material genético onde existe um único tipo de ácido nucleico (vírus ARN ou ribovírus) ou de ácido desoxiribonucleico (vírus ADN ou desoxovírus). Os vírus têm uma estrutura bem definida e são, em regra, envolvidos por uma membrana proteica ou cápside.</p>	
Yeasts	Leveduras	Fungo unicelular microscópico que se reproduz por germinação.	<a href="http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/levedura">http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/glossario/levedura</a>



## **Anexo D – Texto científico**





















## Anexo E – Textos paralelos

### *Coagulação Intravascular Disseminada*

Versão original: Keith Lewis

Versão portuguesa: Alzira Sarmento, MD. Paula Rocha, MD. UCINP do Hospital Maria Pia, Porto, Portugal

### *Choque e Sepsis*

Versão original: **Alan L Davis\***, M.D., M.P.H,FAAP.FCCM. Director, Division of Pediatric Critical Care Goryeb Children's Hospital. Atlantic Health System . Versão

portuguesa: **Teresa Caldeira**, MD. **José Carvalho**, MD. Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital de S. João – Porto Portugal

### *Expressão génica e metilação do DNA: causa ou consequência?*

Maria Margarida Chagas da Ataíde Ribeiro, ESACB. Quinta da Sr<sup>a</sup> de Méculos. 6000 CASTELO BRANCO. (Professora adjunta)

### *Plano de Melhoria da Qualidade do Ar da Região Norte*

Sofia Gomes de Sousa, Dissertação em Engenharia do Ambiente

### *Environmental exposures, Pro-inflammatory effect of particulate air pollution (PM<sub>10</sub>) in vivo and in vitro*

W. MacNee,\* X. Y. Li,\* P. S. Gilmour e K. Donaldson

\*Unit of Respiratory Medicine, Department of Medicine, University of Edinburgh, Royal Infirmary, Lauriston Place, Edinburgh EH3 9YW; e Department of Biological Sciences, Napier University, Edinburgh, Reino Unido.

### *Asbestos manufacturing works*

Department of the Environment, Industry profile, Reino Unido

### *Regulação e amplificação da reação imunológica: citocinas e quimiocinas*

Ana Isabel Penas, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

### *Histologia e Embriologia Humana*

Cláudia Cavadas, 2008.

### *Reações químicas que produzem luz*

(boletimSPQ\_086\_999\_10-quimioluminescência)

*Cell Pen: A study to identify the physicochemical factors controlling the capacity of nanoparticles to penetrate cells*

SM Hankin, CL Tran, B Ross – Institute of Occupational Medicine, K Donaldson – Edinburgh University, V Stone – Napier University, Q Chaudhry – Central Science Laboratory

*Part II – Investigation and prediction of pulmonary responses to dust*

C L Tran, R T Cullen, D Buchanan, A D Jones, B G Miller, A Searl e J M G Davis – Institute of Occupational Medicine & Roxburgh Place, Edinburgh EH8 9SU, K Donaldson – Department of Biological Sciences Napier University, Merchiston Campus 10 Colinton Road, Edinburgh EH10 5DT

*Bacterial Endotoxin in Human Disease*

Michael H. Silverman, MD, FACP. Marc J. Ostro, PhD.

*Exame neurológico – Semiótica clínica*

(exameneurologico.pdf)

*D2-40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma*

Larisa V Debelenko, Antonio R Perez-Atayde, Tonora H Archibald e Harry PW Kozakewich, Department of Pathology, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. John B Mulliken, Department of Surgery, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. Marilyn G Liang, Department of Medicine, Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

*Frequência da mutação F508del no gene CFTR na população portuguesa*

Marisa Raquel Costa Teixeira, Tese de mestrado, Universidade do Minho.

*Doenças Sensoriais e Motoras (2008)*

(patologiasdosistemanervoso.pdf)

*Mechanics of airflow in the human nasal airways*

D.J. Doorly, D.J. Taylor, Department of Aeronautics, Imperial College London, Exhibition Road, London SW7 2AZ, Reino Unido. R.C. Schroter, Department of Bioengineering, Imperial College London, London SW7 2AZ, Reino Unido.



*Coagulação e fibrinólise: ideias atuais e suas aplicações clínicas*  
Berilo Langer, Marcus Wolosker. São Paulo.

*Chemokines in cancer*  
Mitchell J. Frederick and Gary L. Clayman

*Sistema Lacrimal*  
(sistemalacrimal.pdf)

*Immunohistochemical localization and bacteriostatic properties of an iron-binding protein from bronchial mucus*

P. L. MASSON, J. F. HEREMANS, J. J. PRIGNOT, e G. WAUTERS  
Research Department of Internal Pathology, Department of Internal Medicine,  
Pneumology Unit (Cliniques Universitaires St-Pierre), e Bacteriological Institute,  
University of Louvain, Louvain (Leuven), Bélgica.

*Disfunção Endotelial na Hipertensão Arterial*  
Antônio Pedro Machado. Assistente Graduado de Medicina Interna do Serviço de  
Medicina 1 do Hospital de Santa Maria.

*Portal do Ambiente e do Cidadão*  
(ambiente.maiadigital.pt)

*Agência Portuguesa do Ambiente*  
(www.qualar.org)